



TITLE:

排泄性尿路撮影像に対する自律神経系薬剤の影響に関する実験的研究 第2編: 造影剤皮下注射法並びに副交感神経機能阻止による観察

AUTHOR(S):

田中, 正躬

---

CITATION:

田中, 正躬. 排泄性尿路撮影像に対する自律神経系薬剤の影響に関する実験的研究 第2編: 造影剤皮下注射法並びに副交感神経機能阻止による観察. 泌尿器科紀要 1965, 11(3): 159-223

ISSUE DATE:

1965-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112718>

RIGHT:

## 排泄性尿路撮影像に対する自律神経系薬剤の影響 に関する実験的研究

第2編 造影剤皮下注射法並びに副交感神経機能阻止による観察

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任 稲田 務教授）

副 手 田 中 正 躬

### EFFECTS OF VARIOUS AUTONOMIC NERVOUS DRUGS UPON EXCRETORY UROGRAMS

#### PART II : STUDIES ON INFLUENCES UPON EXCRETIONS OF CONTRAST MEDIUM AND VISIBILITIES IN SUBCUTANEOUS UROGRAPHIES ; AND ALSO, ON THOSE IN INTRAVENOUS ONES UNDER CONDITIONS OF PARASYMPATHETIC NERVE BLOCK

Masami TANAKA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

*(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

The effects of some autonomic nervous drugs were observed in subcutaneous urographies as well as the different behavior of Pilocarpine and Mecholyl under conditions of parasympathetic nerve block.

Their effects upon intravenous urographies had been studied, and some interesting facts had been found. However, they might be recognizable merely when the concentration of the contrast medium in the blood was so high. Therefore, it seems to be necessary to perform another experiment under a condition in which it is as low as in clinical cases. For this purpose, subcutaneous urography with 30 ml of diluted aqueous Urografin-solution (12.5%) containing hyaluronidase (Sprase 500 units per 120 ml of the solution) was undertaken (Exp. I).

Drugs given intramuscularly with or without intravenous Neophyllin-injection were Atropine, Pilocarpine and Mecholyl. The methods of administration and the doses of those drugs were as same as in the previously reported intravenous urographies.

The roentgenograms in each animal were obtained at 15, 30 and 60 minutes after the injection of the contrast medium.

Immediately after the final roentgenography, urinary quantity, concentration and excreted amount of contrast medium were measured.

On such experimental materials as well as the changes in the sharpness of urograms in each animal, correlations between two phenomena were speculated mathematically. On the other hand, comparisons of those results between intravenous and subcutaneous urographies were made, because the author had expected that the results in the latter would not necessarily coincide with those in the former.

By the way, the effects of Pilocarpine and Mecholyl had been studied with a special interest in Part I, and there were found several differences between them, especially the



modes of mechanism in affecting the renal tubules and some other secretory glands. And then, the author had concluded the innervation of cholinergic nerve to the urinary secretion as well as the correlation between the systemic autonomic nervous condition and the renal function. But it seems to be too hypothetical to convince them.

Hence, their effects to the tubular excretion and the urograms were observed under a condition of parasympathetic nerve block ensued from intramuscular administration of Triomin-Finalin which was supposed to be the most effective blocking agent (Exp. II).

The main points of the results are as follows :

1) Subcutaneous pyelograms of diagnostic value in rabbits can be obtained by use of parasympathicomimetic drugs, such as Pilocarpine and Mecholyl, under a diuretic condition ensued with Neophyllin.

2) It is suggested that the effect of Neophyllin to promote the excretion of contrast medium is widely different in accordance with the concentration of the latter in the blood. If the concentration is higher than the value of tubular maximum, remarkable increase in excretion of the contrast medium is ensued; and on the contrary, if it is lower than the value, the excretion does not increase essentially, although the urinary quantities increase to some degree to promote the sharpness of pyelograms in both cases.

These phenomena can be explained as a result of the different percentages of its component filtrated by glomeruli and secreted by tubules.

3) The mode of correlation between grades of sharpness of pyelograms and the conditions of excretion of the contrast medium in subcutaneous urographies is somewhat different from that in intravenous urographies, especially in both Neophyllin-groups; namely in Neophyllin-groups, i. e., Neophyllin-, Atropine+Neophyllin-, Pilocarpine+Neophyllin- and Mecholyl+Neophyllin-groups, a positive correlation is recognized between the concentration of excreted contrast medium and the sharpness, and negative one between the urinary quantity and the sharpness. Those are the same relations as in Non-Neophyllin-groups in intravenous urographies.

This fact can be explained reasonably from the difference of Neophyllin-effect upon the excretion of the contrast medium in both methods of excretory urographies.

4) It is shown experimentally that the urinary tracts can be contrasted easily or hardly among various animals and that excretory urography in rabbit is probably one of the most difficult cases.

The most probable causes for this fact are found in the different states of diuresis and ureteropelvic peristalses.

5) It is confirmed strictly that the grades of sharpness of the pyelograms in excretory urographies are dependent upon the concentration of excreted contrast medium and upon the degree of partial stasis of urine in the renal pelvis.

6) Under the condition of parasympathetic nerve block, Mecholyl can show the same effect upon the tubular secretion as well as the salivary secretion as strong as in the case without nerve block; however, Pilocarpine is quite ineffective upon those secretions.

Hence, it is obviously reasonable to conclude that Pilocarpine produces the effects affecting the cholinergic nerve and that, on the contrary, Mecholyl does directly affecting the cells of secretory glands.

7) It is proved that the changes of the renal function caused by Mecholyl reflect essentially the sensitivity of the secretory cells of renal tubules to the choline-like substances.

From the conception, it seems to be possibly true that the diseased kidney of uroli-

thiasis is in a state of persistent parasympathicotonia.

8) As mentioned above, the effect of Mecholyl does not show the tonus of autonomic nerves itself. Therefore, the value of the Mecholyl-Test is questionable when the result of the test is determined merely by the changes of the blood-pressure. Especially, such conceptions as Type-S=Sympathicotonia and Type-P=Parasympathicotonia should be strictly criticized.

## 目 次

### 第I章：序論

### 第II章：実験

#### 第1節：実験I

##### A項：実験方法

##### B項：実験成績

##### 1) 実験群別の成績

##### 2) 実験Iの総括

#### 第2節：実験II

##### A項：実験方法

##### B項：実験成績

##### 1) 実験群別の成績

##### 2) 実験IIの総括

### 第III章：考按

#### 第1節：腎盂撮影の手技，特に造影剤皮下注射法に関して

#### 第2節：皮下注射された造影剤の吸収について

#### 第3節：再び造影剤の尿中への排泄について

##### A項：主として造影剤排泄濃度に関するもの

##### B項：造影剤血中濃度の推移に関するもの

##### C項：腎盂像鮮明度を左右する因子に関して

##### D項：尿路自律神経と全身性自律神経系との関連性について

### 第IV章：結語

#### 参考文献

## 第I章：序 論

排泄性尿路撮影法は泌尿器科領域の検査手技としては最も重要なものの一つであると云える。また、その施行頻度も特に目立つて高い。そして多数例の中には小児に限らず成人の場合にさえ、静脈注射の極めて困難な例に遭遇することがある。勿論肘静脈に限らずあらゆる表在性の静脈も利用されるわけではあるが、それすら不可能のことがある。殊に検査に対して全く協調性を示さない乳幼児では、それは時に危険ですらある。このような際に皮下又は筋肉内、或いは骨髓内への造影剤注入が提唱されているのであるが、現在のところまだ普遍的とはい

ない状態にある。

筆者はこのような臨床上の問題を離れ、基礎的な問題解決の手段として本編においては2つの実験を試みた。

実験Iでは稀釈造影剤の皮下注射をおこなって前編にひきつづき数種の薬剤を併用し、造影剤血中濃度の著しく低い場合にもそれらのうちのあるものが家兎尿路X線像鮮明度の改善に有効であるか否かを検討し、同時に造影剤排泄状態と鮮明度との関係を推計学的方法によつて究明しようとした。

実験IIでは薬物(T.F.)による副交感神経遮断下にPilocarpine及びMecholylを夫々投与して静脈内排泄性尿路撮影をおこなつた。本実験の目的は、一般に副交感神経制剤として知られるこれらの薬剤の造影剤排泄及び尿路X線像の鮮明度と形態に対する効果の相違点を見出し、実験Iの成績とあいまつて第1編に述べたPilocarpine, Mecholylの尿細管分泌機能に及ぼす影響のメカニズムを実証し、更に尿細管分泌に関する自律神経支配の有無について論じようとするものである。

## 第II章：実 験

### 第1節：実験I．造影剤皮下注射法による排泄性尿路撮影

#### A項：実験方法

##### 1) 実験動物について

実験は主として家兎によつておこなつた。家兎は静注法の場合と同様の前処置、即ち12～24時間の絶食、及び次の実験日との間に2～4日間の休養期間をおいた。飼料など静注法と全く変るところはなく、また前編の実験に用いたものをひきつづき利用している。勿論、新しい家兎も用意されたがいずれも静注法の場合と同程度のもの、即ち体重1.5～2.0kgで、特に雌雄を選ばなかつた。

家兎は固定台上に仰臥位に四肢を固定され、3～4号ネラトン・カテーテルを膀胱内に挿入して造影剤注

入直前に排尿せしめた。

併用薬剤は、夫々適当な時点に上腿内側筋肉内に注入した。

下記の造影剤を上腿外側部皮下に注入したのち、15°の頭低位にした。ところで、家兎では皮下脂肪組織が貧弱であり、皮下と筋膜との間には極めて疎性な結合組織が存在し、皮膚は自由に移動するものであるから注射された造影剤は実際には皮下と筋膜の間を満たすわけである。

X線撮影終了直後に再び採尿してその尿量、造影剤排泄濃度、排泄量を前編に述べた方法で測定した。

## 2) 造影剤について

成書<sup>1)</sup>によると皮下注射用として用いてよい造影剤は Neo-Iopax, Diodrast, Hypaque らであつて、Urografen (=Renografin) などは推奨されないとされているが、筆者は敢えて Urografen を用いた。それは前編の実験成績との比較を最も主要な目的としたためである。

さて、皮下に造影剤を投与する際には適当に稀釈する必要があるが、後述するように生理的食塩液又は蒸留水が適宜用いられるのであるが、本実験では 76% Urografen 20ml に生食液 100ml を加えて 120ml の溶液即ち 12.5% Urografen —生食液とした。

これに Sprase (=Hyaluronidase) 500単位を加え 1羽につきその 30ml を用いたが、これを左右に 15 ml 宛分注した。従つて1羽当りの投与量は 76% Urografen 5ml に相当し、静注法の場合に略々等しい。ここに用いた Hyaluronidase の投与方法は拡散促進の意味からみると最良のものではないが、簡便さと効果の一様性という点では適当な方法であると云える。注入速度は両側で1.5~2.0分であつた。注射部位は針穴から液の逸漏するのを防ぐ意味で軽く押える程度に揉み、自然の吸収にまかせた。

## 3) 併用薬剤について

本編で用いた併用薬剤は Atropine, Pilocarpine, Mecholyl 及び Neophyllin であつて、これらはいずれも前編において排泄性尿路X線像改善上著明な効果を示したものである。そして対照群は上記の造影剤のみを注射したものとし、これら薬剤単独投与群と夫々に Neophyllin を併用したものとを別個の実験群としたから全部で8群である。また、前編での経験から実験例数は4~6例宛にとどめた。

併用薬剤の使用量は静注法の場合に全く等しい。薬剤投与の時点については夫々の項において述べる。

いうまでもなく、Pilocarpine, Mecholyl は副交感神経興奮剤、Atropine はその遮断剤であり、Neo-

phyllin は中枢刺激性利尿剤である。

交感神経興奮剤を併用すれば末梢毛細血管の収縮を呼び、その透過性を抑制する筈であり、造影剤皮下注射法ではその血中への移行に際して特異な態度を示す筈である。しかしながら皮下注射法の場合には最適撮影時点が後述するように30分以後にあるので、例えば Adrenalin の如く作用時間の短い薬剤の効果を判定することは不可能であらう。このような理由に基いてこの併用群は設定されなかつた。

## 4) X線写真撮影条件について

本編の成績を前編のそれと比較するために使用X線発生装置、照射条件、フィルム、増感紙及び現像方法などの一切は第1編に述べたものに全く等しい。

## 5) X線写真撮影の時点について

撮影時点の選定は前編においては予備実験をおこなつて専ら尿管像の描出状態を基準にして定めたのであるが、本編ではこの他に膀胱造影にも注意して15、30及び60分の3時点を定めた。各実験群の成績を結果的にみると、2、3の例を除いて腎盂尿管像の鮮明度は30分から60分にかけて高まつており、その最高値は60分以後において得られると推定される傾向を示している。

従つてここに定めたいずれの時点も最適撮影時点であつたとは云い難い。

## 6) 尿路X線像鮮明度の評価について

腎実質、腎盂突起(腎盂副隆起)、腎盂、尿管及び膀胱の各X線像について前編に述べた基準に従つて左右及び撮影時点別に—~3+の4階級を評価し、各実験例毎の総合評価は+~卅の4階級で表示し、更に実験群毎の平均鮮明度を算出して本編及び前編における各群毎の成績と比較検討する資料とした。

## 7) X線像鮮明度と造影剤排泄状態との関係について

前編の方法に従つて皮下注射法の場合の両事象間の関係を推計学的に検討した。

但し本編では最も重要とみなされる腎盂像のみをとりあげてみた。皮下注射法によつては当然造影剤の血中濃度は静注法に比べて低い筈であり、若しその値が Tubular maximum (Tm) を越えていなければ造影剤の排泄は殆んどすべて尿細管からおこなわれるわけで、この場合は糸球体毛細血管の状態などによつては余り左右されないであらう。或いは単位時間内の造影剤排泄量も静注法より少いと予想されるのであるから皮下注射法のX線像鮮明度が静注法の場合と同様の関係を造影剤排泄状態との間に示すとは必ずしも考えられない。従つて改めてこの問題を吟味する必要がある。

Table 1. Results in Subcutaneous Excretory Urography.

Table 1, a. Results in Control-group.

Experimental Group	Name of Rabbit	Sex of Rabbit	Body Weight of Rabbit kg	Urinary Quantity during Experiment (for 60min). ml.	Concentration of Excreted Contrast Medium %	Excreted Amount of Contrast Medium (for 60 min.) g	Sharpness of Contrasted Roentgenogram																		Synthesized Estimation	Remarks									
							Renal Parenchyma						Renal Pelvic Processes						Renal Pelvis								Ureter						Urinary Bladder		
							15 min.		30 min.		60 min.		15 min.		30 min.		60 min.		15 min.		30 min.		60 min.				15 min.		30 min.		60 min.				
							R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L			R	L	R	L	R	L			
CONTROL	1Z	♀	1.6	6	12.5	0.75	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	÷	Urograms of no practical utility.			
	2Y	♀	2.0	11	9.5	1.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	-	+	2+	-	+	2+	÷					
	3A+	♀	2.0	8	9.5	0.76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	2+	÷					
	4O	♂	1.8	7	7.0	0.49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2+	-	+	+	÷						
	Average		1.9	8.0	9.6	0.76	-	-	-	-	0.3+	-	-	-	-	-	-	-	0.3+	0.3+	0.5+	0.3+	-	0.8+	0.3+	0.5+	-	+	0.8+	1.5+					

Table 1, b. Results in Neophyllin-groups.

Table 1, ba. Results in Neophyllin-group.

NEOPHYLLIN	1J	♀	1.3	26	4.0	1.04	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2+	-	2+	-	2+	-	2+	-	2+	+	+	+	+	Recognizable urograms on left side, but no trace of them on right side.
	2K+	♀	1.3	22	3.5	0.77	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	2+	-	2+	-	-	-	-	-	3+	-	-	+	+	
	3M+	♀	1.5	28	3.5	0.98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	2+	+	2+	2+	+	+	
	4Y	♀	1.7	32	4.0	1.28	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	2+	+	
	Average		1.5	27.0	3.8	1.02	-	0.5+	-	0.8+	-	0.3+	-	-	-	-	0.3+	-	-	0.8+	-	1.3+	-	0.5+	-	0.5+	-	1.8+	0.8+	0.1+	0.1+		

Table 1, bb. Results in Atropine+Neophyllin-group.

ATROPINE+ NEOPHYLLIN	1A+	♀	1.8	20	6.5	1.30	- - - + + +	- - - - + +	- + - 2+ - 2+	- + - 3+ - 2+	+ + 3+	+	Recognizable, but very poor pyelograms on both sides.
	2E+	♀	2.0	20	4.0	0.80	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- + 3+	÷	
	3F+	♀	2.0	18	3.5	0.63	- - + - -	- - - - -	- + - + + +	- + - 2+ + +	- - 2+	÷	
	4H+	♀	1.8	15	7.5	1.13	- - - - -	- - - - -	- + - + - -	- - - - - 2+	- - 2+	÷	
	Average		1.9	18.3	5.4	0.97	- - + + + + 0.3 0.3 0.3 0.3	- - - - + + 0.3 0.3	- 0.8+ - 1.0+ 0.3+ 0.8+	- 0.5+ - 1.3+ 0.3+ 1.3+	0.3+ 0.5+ 2.5+		

Table 1, bc. Results in Pilocarpine+Neophyllin-group.

PILOCARPINE+ NEOPHYLLIN	1W	♀	2.0	13	8.0	1.04	+ + - + - -	- - - 3+ - 3+	+ + - 3+ + 3+	+ + + 2+ + 2+	- + 2+	++	Comparable urograms to i. v. p..
	2Y	♀	1.8	9	8.0	0.72	- - + + + +	- - - - -	- - + + 2+ +	- - 2+ + + 2+	- - +	++	
	3C+	♀	2.2	17	3.5	0.60	- - - - + -	- - - - -	- - + + + +	- - + - + 2+	- - +	÷	
	4D+	♀	2.0	9	6.5	0.59	- - - - + +	- - - - + -	- + 2+ + 2+ +	- + + + 2+ +	- + 2+	++	
	Average		2.0	12.0	6.5	0.74	+ + + + + + 0.3 0.3 0.3 0.5 0.8 0.5	- + - + + + 0.8 0.3 0.8	0.3+ 0.3+ 1.0+ 1.5+ 1.5+ 1.5+	0.3+ 0.5+ 1.3+ 1.0+ 1.3+ 1.8+	- 0.5+ 1.5+		

Table 1, bd. Results in Mecholyl+Neophyllin-group.

MECHOLYL+ NEOPHYLLIN	1W	♀	1.7	13	7.5	0.98	+ 3+2+3+2+2+	- - - + - -	- - - 2+2+2+	- - + 2+ + 2+	- + 2+	++	Comparable urograms to i. v. p.
	2G+	♀	1.4	13	8.0	1.04	+ + + 2+ + +	- 3+ - 2+ + 2+	+ 2+2+ + + 2+	+ 3+2+2+3+3+	- + 2+	++	
	3M+	♀	1.5	15	7.5	1.13	- - - + + +	- - - - -	- + - + + 2+	- 2+ - 2+ + 3+	- - 2+	++	
	4N+	♂	1.7	10	7.0	0.70	+ - + + + +	- - - - -	- + + + 2+3+	- 2+ - 2+ - 3+	- + 2+	++	
	5Y	♀	1.5	14	6.0	0.84	- - + - + +	- - - - + -	- - + - + +	- - - 2+ - +	- + 2+	÷	
	Average		1.6	13	7.2	0.94	+ + + + + + 0.6 0.8 1.0 1.4 1.2 1.2	- 0.5+ - 0.6+ 0.4+ 0.4+	0.2+ 0.8+ 0.8+ 1.0+ 1.4+ 2.0+	0.2+ 1.4+ 0.6+ 2.0+ 1.0+ 2.4+	- 0.8+ 2.0+		

Table 1, c. Results in Non-Neophyllin-groups.

Table 1, ca. Results in Atropine-group.

ATROPINE	1X	♂	1.7	6	8.5	0.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	÷	Pyelograms of no utility.				
	2Y	♀	2.0	6	11.0	0.66	+	-		-	-	-	-	-	+	-		+	+	-	+		+	2+	-	+		2+	÷		
	3Z	♀	1.8	7	8.0	0.56	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+		÷			
	4W	♀	2.0	11	6.0	0.66	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2+	-	2+	-		+	+	÷	
	5A +	♀	2.0	6	11.5	0.69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+		+	+	÷	
	6O	♂	1.6	12	7.0	0.84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2+	-	-	+	+	+	+	+		-	+	2+	÷
	Average		1.9	8.0	8.7	0.65	0.2+	-		0.2+	0.2+	-	0.2+	-	0.3+	0.2+	-	0.4+	0.3+	0.4+	0.3+	0.2+	0.7+	0.2+	0.7+	0.2+		0.8+	0.2+	0.7+	1.5+

Table 1, cb. Results in Pilocarpine-group.

PILOCARPINE	1Y	♀	2.0	6	8.0	0.48	- - - - - +	- - - - - -	- - + + - +	- + + 2+ + 3+	- + +	÷	Distinct ureterograms, but poor pyelograms.
	2Z	♀	1.7	5	8.0	0.40	- - - - + +	- - - - - -	- - - - + 2+	- - - + - 2+	- - +	+	
	3Z	♀	1.5	5	8.0	0.40	- - - + - +	- - - - - -	- - + - - +	- - - - - +	- - +	÷	
	4W	♀	2.0	6	10.0	0.60	- - - - + -	- - - - - -	- - - - + -	- - - 2+ - -	- + 2+	÷	
	Average		1.8	5.5	8.5	0.47	- - - 0.3+ 0.5+ 0.8+	- - - - - -	- - 0.5+ 0.3+ 0.5+ 1.0+	- 0.3+ 0.3+ 1.3+ 0.3+ 1.5+	- 0.5+ 1.3+		

Table 1, cc. Results in Mecholyl-group.

MECHOLYL	1G+	♀	2.0	5	12.5	0.63	- - - - -	- - - - -	- - - - + +	+ - + + - 2+	- + 2+	÷	Distinct ureterograms, but poor pyelograms.
	2C+	♀	1.8	8	11.0	0.88	- - - - -	- - - - -	- - - + + -	- - - 3+ + 2+	- + 2+	÷	
	3Z	♀	1.2	5	12.5	0.63	- - - - -	- - - - -	- - + - + -	- - + - + -	- - +	÷	
	4H+	♀	1.7	6	14.5	0.87	- - - - -	- - - - -	- - 2+ + + +	- - + 2+ + +	- - +	+	
	Average		1.7	6	12.6	0.66	- - - - -	- - - - -	- - 0.8+ 0.5+ 1.0+ 0.3+	0 3+ - 0.8+ 1.5+ 0.8+ 1.3+	- 0.5+ 1.5+		

る。また、この場合には皮下投与された造影剤の循環血中への移行速度が鮮明度を決定する最大の要因であるかもしれない。この点については若干の文献的考察を試みた(考按参照)

### B項: 実験成績

#### 1) 実験群別の成績

a) 対照群: 表1, a, 図1, aに示すように用いた家兎は4羽(雌3雄1)で、実験例数も4例である。

体重は1.6~2.0kg, 平均1.9kg, 尿量は造影剤投与後の1時間に6~11ml, 平均8.0mlであつてこれは静注法の場合に比べて著しく少い。

造影剤排泄濃度は7.0~12.5%, 平均9.6%であるから静注法の場合より高い。これは興味深い事実であるので後に詳しく吟味したい(実験1の総括及び考按参照)。一方、1時間内の造影剤排泄量は0.49~1.05g, 平均0.76gを算し、静注法の場合より著しく少い。

さて尿路X線像の鮮明度、その時間的推移(従つて最適撮影時点)について検討してみよう。

腎実質像: 第1例(Z)の右側が60分で僅かに造影した他は全く陰影を認めない。これは本群において造影剤排泄濃度が高くしかも前編で述べたように静注法では排泄濃度と腎実質像鮮明度はかなり明瞭な正の相関関係をもつことと一見矛盾するようであるが、その理由を深く考察すると後述するような腎の造影剤排泄機序と皮下投与された造影剤の血行中への移行との関係が推測されるのである(考按参照)

腎盂副隆起像: 全例全く陰影を認めない。

腎盂像: 第1例は両側共60分で、第3例(A+)は30分から60分にかけて両側が+を示している。

鮮明度の平均値は、15分→両側0+, 30分→両側0.3+そして60分では右側0.5+, 左側0.3+であつた。これらの値は静注法に比べて左側では著しく低位であるが右側では略々同等であることを意味する。しかしいずれも診断上の価値はない。鮮明度の経時的推移をみると上記の2例によつて窺われるように30~60分において最高値を示し、従つてこれが最適撮影時点であるとみなされる。

尿管像: 第2例(Y), 第4例(O)の右側にみるように著明な造影を示すものがあり、他の各例も一応左尿管を描出している。しかし右尿管造影は全く不十分である。この様相は静注法と殆んど変らない。

経時的推移は第1例、第2例のように時間と共に鮮明度の高まる例のある反面、第4例の如く逆の傾向を示すものや第3例のようにいずれともつかぬ例もある。これを要するに尿管像の鮮明度は15~60分の間に

おいて時間的影響を殆んどうけないことを意味する。その理由として皮下投与された造影剤の血行中への移行速度はHyaluronidase添加によつてもなお速やかではないので、血中濃度が低い値のまま長時間はば一定に保たれるということが考えられる。しかしこの関係は必ずしも普遍的でなく後述するように実験群の成績を通覧すれば時間的な変動が窺知される。

膀胱像: 15分で造影する例は皆無であり一般に30分で初めて陰影を認める。第1例は60分に至つてようやく+を示した。また60分においても高々2+を示すにすぎない。即ち造影剤、尿の排泄が遅々として進まないことを如実に示していると云えよう。

X線像総合評価: 全例+であり診断上の価値はない。

小括: Hyaluronidaseを添加した稀釈造影剤のみの皮下注射では家兎において利用価値のある尿路X線像を得ることは出来ない。しかし造影剤の排泄濃度は平均9.6%と高く、静注法の場合の排泄濃度の平均値7.2%を上まわっている。とはいふものの尿量が著しく少く静注法の約1/4にすぎないので造影剤排泄量は僅少である。1時間における総排泄量は平均0.76gであり、これは皮下投与量3.8g(=76(%)×5(ml)×10<sup>-2</sup>)の20.1%にしかすぎず、因みに静注法では30分間に平均1.07g, 即ち28.2%, 1時間値は恐らく50%に達したものと推定される。

b) Neophyllin 併用群: さきに述べた如く Neophyllin 投与は著しい利尿を呼び、造影剤静注法ではそれに伴つて造影剤排泄量も増加した。皮下注射法では対照群にみたように造影剤そのものの利尿作用は現れないのであるが Neophyllin は果してこの場合にもその排泄量を増加するであろうか。そこで、Neophyllin 単独投与群の他に Atropine, Mecholyl, Pilocarpine 等との併用群を設定し、主として造影剤排泄量と尿路X線像鮮明度との変化を観察した。

i) Neophyllin 単独投与群: Neophyllin は造影剤皮下注射後5分を経て耳静脈から2ml(500mg)注入した。

実験成績は表1, b a, 図1, b aに示す。雌家兎4羽を用いて4例の実験がおこなわれた。体重は1.3~1.7kg, 平均1.5kgであつた。尿量をみると、22~32ml, 平均27.0mlであり静注法の場合に比較して利尿効果は著しく小である。

してみると静注された大量の造影剤と Neophyllin とはその利尿効果に相乗作用を示すもののようである。利尿作用の個体差についてみると、尿量の最小(第2例K+)と最大(第4例Y)との差が10ml, 標

準偏差  $\sigma=3.61\text{ml}$  であるから、静注法の場合の夫々の値、 $64\text{ml}$ 、 $19.2\text{ml}$  に比較して小さく、尿量に対する相対的な数値を比べてもやはり皮下注射法では個体差が僅かであることが認められる。これは、60分間という長い時間に亘つて採尿されたこと、血中造影剤濃度が徐々に、しかも低い値に迄しか高まらないこと等の理由に基いて、Neophyllin と造影剤の利尿効果が平均化されたことによるのではなからうか

さて、造影剤排泄濃度は $3.5\sim 4.0\%$ 、平均 $3.8\%$ である。平均値は静注法の $3.1\%$ より高く、その標準偏差は遙かに小さい。これらの事実は皮下注射及び静注法による尿路X線像鮮明度と造影剤排泄状態との関係を考察する際に顧慮されるべきである。造影剤排泄量は $0.77\sim 1.28\text{g}$ 、平均 $1.02\text{g}$ であるから静注法の対照群が30分に排泄した量の平均値 $1.07\text{g}$ に略々等しい。即ち皮下注射法に Neophyllin を併用すると静注法の約 $1/2$ の速度で排泄されることを意味する。排泄量の個体差も小さいが、これは尿量、濃度ともに個体差が小さいので当然である。

ところで対照群の成績と比較すると平均値で $0.26\text{g}$ 、即ち $34.2\%$ の増加を示しており、Neophyllin による造影剤排泄促進を肯定してよいと考えられるのではあるが、静注法の場合にみたような顕著な促進効果ではない。この結果は前編に述べた Neophyllin による造影剤排泄促進のメカニズムに対する仮説を証明するものと云えるので、第三章第3節A項で説明を試みたい。

次にX線像鮮明度について述べる。

腎実質像：全例著明ではなく殊に右側では全く陰影を認めない。しかし左側15分の平均値が $0.8+$ を示したことは注目に値する。これは勿論診断価値のある値ではないが4例中3例にまで造影を示したわけであり、造影剤排泄濃度が対照群に比べて僅かに $40\%$ にしか達しないことを考え併せると奇異な感じを与える。さきに腎実質像の鮮明度は造影剤排泄濃度とよく正の相関関係を示すことを証明したのであるがこれを左右する因子は単純でないことがこれによつても推測される。この問題については後述する。

腎盂副隆起像：第2例、第4例が夫々60分、15分に左側において陰影を示したが殆んど無視出来る程度にすぎない。

腎盂像：第2例では30分及び60分に、第1例では、60分に左腎盂が $2+$ を示し、第3例は60分で $+$ を示しており、平均値において30分で $0.8+$ 、60分で $1.3+$ を示した。60分における値は一応、Neophyllin の併用によつて皮下注射法でも腎盂像を期待出来るこ

とを意味している。そしてこの成績は静注法の対照群よりも良好である。しかし右腎盂の描出は全く困難であつた。

尿管像：第1例は全ての時点で左尿管像が $2+$ を示し第2例は60分で $3+$ を、第3例(M+)は同じく $2+$ を示して60分での平均値は $1.8+$ に達した。即ち経時的推移においても対照群と趣を異にして60分での造影が最も良いと云える。この現象は後述する Neophyllin 併用群全般に認められるのであり、Neophyllin 投与後利尿効果の最も著明に発現する時期、並びに Hyaluronidase の作用とに関係があるように思われる。右尿管像を認めた例は皆無であつた。

膀胱像：第2例以外は15分ですでに造影を認めたのは本群のみである。しかし以後の鮮明度の上昇は著しくなく、60分での平均値は $1.5+$ にとどまり対照群と変わらない。因みに静注法での Neophyllin 単独投与群は3分で一、30分で $1.5+$ であつて対照群より造影が遅く、且、鮮明度が低かつたのであるが、これは造影剤排泄濃度が著しく低いためであると解釈された。

総合評価：第1及び第2例は左側のみをとりあげれば十分診断の目的を達することの出来る鮮明度であるが右側では全く不満足な状態であるので本欄の評価は $+$ にとどまつた。他の例はすべて診断上の価値なく、 $+$ と評価された。

小括：対照群に比べて左腎盂尿管像は著明に改善される。しかし右側の描出は困難であつた。従つてX線写真全体として有用とみなされる以上の総合評価を得た例は無かつた。

Neophyllin 単独の利尿効果は造影剤静注の場合に比べて著しく弱い。一方、排泄濃度は静注の場合より却つて高くなり、排泄量は対照群より若干増加して、投与した造影剤の $26.9\%$ が1時間で排泄されることを示した。従つて皮下注射法では静注の場合の如く造影剤排泄が Neophyllin によつて顕著に促進されることはない。

ii) Atropine+Neophyllin 群：本群では造影剤投与5分後に Neophyllin  $500\text{mg}$  を耳静脈に注射し更に5分を経て Atropine sulfate  $0.25\text{mg}$  を上腿内側部の筋肉内に投与した。

実験成績は表1、b b、図1、b bに示す通りである。

雄家兎4羽を用いて4例の実験をおこなつた。体重は $1.8\sim 2.0\text{kg}$ 、平均 $1.9\text{kg}$ である。尿量は $15\sim 20\text{ml}$ 、平均 $18.3\text{ml}$ であるから Neophyllin 単独投与



群より少く、その67.8%にとどまる。前編で述べたように Atropine, Buscopan らは Neophyllin 利尿効果を抑制すると云われているにもかかわらず、造影剤静注法との併用では Atropine にその抑制作用を認めなかつたのであるから、利尿効果に対する造影剤と Neophyllin との相乗作用は単なる Neophyllin 利尿とは異つた特異な性格のものであらうと推測される。

さて造影剤排泄濃度をみると3.5~7.5%, 平均5.4%であり, Neophyllin 単独投与群よりかなり高いが個体差が大きい。造影剤排泄量は0.63~1.30g, 平均0.97gを算し, 平均値は単独投与群と有意の差はないが, これまた個体差が大きく, 最小と最大の差は2倍にも及ぶ。

Atropine は静注法, 即ち造影剤血中濃度が特に高い場合には造影剤排泄を促進するとの結果を示したのであるが, 本実験群では殆んど排泄量に変化なく, 唯, 第1例のみが1.30gと皮下注射法全実験例中最高の値を記録した。

尿路X線像鮮明度は下記のようにであつた。

腎実質像: 第1例は尿量, 排泄濃度ともにかなり大きく排泄量の最高値を示したのであるが, 本例のみが30分から60分にかけて両側やや鮮明に造影した。第3例の右腎は30分で部分的造影を示すが全般的にみると単独投与群よりも鮮明度不良であつた。第4例などは造影剤排泄濃度7.5%を記録しているが全く腎実質像を示さなかつた。

腎盂副隆起像: 特に造影剤排泄量の多い第1例のみが60分で両側 + を示した他はいずれも造影を認めない。しかしながらこの僅か1例が示した所見は無視出来ない。即ち Atropine 作用下に腎盂内尿貯溜の傾向が僅かながら窺われるのであり, 若し撮影時点を更に遅らせれば他の多くの例でも腎盂副隆起を描出するかもしれないという可能性があることを意味している。

腎盂像: 第1例の左腎は30~60分で2+に, 第3例(F+)は60分で両側腎盂を+の程度に造影した。しかし平均値をみると30分において1.0+を, そして15分, 60分では共に0.8+を示すにとどまりその最高値は Neophyllin 単独投与群に劣る。また経時的推移は明らかでなく, Atropine によつて効果的な尿貯溜が生じるという推測は成立しない。これは腎盂副隆起像の所見からする推論に矛盾するわけであるが, 要するに尿量が1時間に20ml程度という条件では Atropine の作用下でも腎盂尿管は滞りなく尿を排泄出来るとみなして差支えない。

尿管像: 第1例の左尿管像は極めて著明であり, 第3及び4例も15分又は30分に左尿管をよく描出してい

る。鮮明度の平均値は30分において1.3+を示し, 60分値も同じである。従つて尿管像鮮明度は個々の実験例についてみると30分で最高値を示すようにみうけられるが必ずしも明確でない。一方, 右尿管の造影は不良で, 第3例が60分で僅かに+を示したのみである。

膀胱像: 15分では第1例を除いていずれも陰影を認めない。30分になつても実験例の半数は-である。ところが60分値をみると著しく高く, 平均値は2.5+に達する。この現象は造影剤及び水分の排泄が30~60分の間に急激に増大することを示唆するものと考えられ, Atropine が皮下投与された造影剤の血行中への移行を阻止するか或いは造影剤の尿細管分泌を抑制する作用をもつことを推測させる。その作用時間は従つて筋注後30分程度と推定される。また, 静注法での造影剤排泄に対する Atropine の作用態度から考察すると, この場合の抑制作用は主として注射部位での造影剤吸収阻止であると云つてよいであらう。Atropine は周知の如く副交感神経機能を阻止して, 特に循環器系統では交感神経作用を結果するものである。この点については第三章第2節で文献的考察を加えて吟味した。

総合評価: 第1例は左側腎盂尿管像, 膀胱像に十分な成績を示したのであるが右側がこれに伴わず, 総合評価は+にとどまつた。他の実験例はすべて+であり, 診断上の価値は皆無である。

小括: 左腎盂像鮮明度は対照群に比べて改善されているが十分でなく, 殊に右腎盂像は殆んど造影しない。そして Atropine による腎盂内尿貯溜はその鮮明度からも腎盂の形態からも証明されない。これは Atropine の作用の強さに比べて尿量が余りにも小さいことによる結果と考えられた。故に皮下注射法による尿路X線像改善の手段として Atropine を Neophyllin と共に用いることは適当でない。

尿量は Neophyllin 単独投与群よりかなり少く, Atropine が Neophyllin 独自の利尿効果を抑制することを推定出来る。造影剤排泄量の低下も認められ, これは主として注射部位における造影剤の吸収を阻止することによると考えられる。

iii) Pilocarpine+Neophyllin 群: 本群では前記の如く Neophyllin を静注した後5分を経て Pilocarpine hydrochloride 1mg/kg, を上腿内側筋肉内に注射した。

実験成績は表1, b c, 図1, b cにみる通りである。

4羽の雌家兎を用いて4例の実験をおこなつた。体重は1.8~2.2kg, 平均2.0kgであつて, 他群に比べ

てやや大きい。尿量は 9~17ml, 平均 12.0ml を示した。個体差が大きく, 最大, 最小の差はおおよそ 2 倍に達する。一般に, 本群では体重が大きいほど尿量も大である。本群では Neophyllin 利尿の抑制が殊に顕著である。Pilocarpine が尿量を減ずることがある理由については前編で述べたが, 要約すると, 尿細管以外の腺分泌が増えること, 腎盂尿管の緊張亢進が集合管内の内圧を高めることによると云えよう。このことは実験Ⅱで副交感神経機能を阻止した場合, Pilocarpine 併用によつても尿量減少を示さなかつたことから肯ける。

さて, 造影剤排泄濃度をみると尿量最大の第3例が 3.5%で最低, 第1及び2例は 8.0%を示して平均値は 6.5%であつた。

造影剤排泄量は 0.59~1.04g, 平均 0.74g であるから対照群と略々等しいが単独投与群よりはかなり少い。この点に関しては後述する Mecholyl+Neophyllin 群と共に吟味されなければならない。

次に尿路 X 線像鮮明度について述べよう。

腎実質像: 造影剤排泄濃度の高い第1及び2例は両側陰影を認めるが, 排泄濃度の低い第3例では殆んど造影を認めない。経時の変化をみると第1例を除いて時間と共に値を増すようである。しかし平均値において 1+ に達する時点はなく, 従つて本群においても腎実質像は鮮明度不十分と云わなければならない。

腎盂副隆起像: 第1例のみが左腎において 3+ を 30~60分に亘つて示しているがこれはむしろ例外的とおもわれ, 他の例では殆んど陰影を示さない。即ち本群でも尿貯溜は著明でないといえるのであるが, 第1及び4例での造影の時間的關係をみると, 尿貯溜の傾向を否定することは出来ない。そして Pilocarpine 単独投与群と比較するとむしろこれを肯定すべきである。

腎盂像: 第3例以外では鮮明な造影を示した。しかし左右のいずれかが 30~60分においてよく描出されるのであり, 両側が同時に十分鮮明であつた例はない。とはいうものの撮影時点の変更, 或いは Pilocarpine を更に遅い時点で注射する, 又はこれを 2 度に分けて投与する等の試みによつて一層良好な成績を期待出来るであらう。

平均値にみる 30~60分での値は前編に示した静注法による Atropine+Neophyllin 群の成績に匹敵し, 同じく Pilocarpine 群の成績に次ぐものであつて注目値する。即ち家兎では Pilocarpine の作用が著しく効果的であつて造影剤の皮下投与時にさえも Neophyllin 利尿下では十分に腎盂像を鮮明化し得るもの

である。

尿管像: 両側共一般に鮮明で個々の実験例及び平均値を対照群及び Neophyllin 群と比較すると高い値を示し殊に右側の造影はよく改善されている。経時的推移をみると, 30~60分の間に著明に値が増加する。

膀胱像: 概して不鮮明, 時間的に造影が遅い。平均値とその経時の変化は対照群に略々等しいが 30分の値はやや低い。

総合評価: 兎が 3 例, 即ち 75%認められ, これは静注法による同種実験群と比較しても良好な成績であると云えよう。

小括: Pilocarpine は利尿を抑制して尿量は小さく, その抑制の程度は Atropine よりも大きい。他方造影剤排泄量は対照群と差がなく, Neophyllin 群より著しく少い。にもかかわらず腎盂内尿貯溜の傾向が軽度ながら認められ, 腎盂像鮮明度は高く, 総合評価に示した如く診断上の価値ありと認められる撮影が 75%においてなされた。

iv) Mecholyl+Neophyllin 群 本実験群では Methacholine chloride 1mg/kg を筋注した。実験成績は表 1, b d, 図 1, b d に示す通りである。

家兎 5 羽 (雌 4, 雄 1) によつて 5 例の実験をおこなつた。体重は 1.4~1.7kg, 平均 1.6kg を示しやや小さい。

尿量は 10~15ml, 平均 13.0ml で, 略々 Pilocarpine+Neophyllin 群の値に匹敵する。造影剤排泄濃度は 6.0~8.0%, 平均 7.2%を示し, Neophyllin 併用群の中では最も大きい。造影剤排泄量は 0.70~1.13g, 平均 0.94g を算出する。この値は Neophyllin 群に比べてやや低位にあるが対照群よりは 23.7%多い。

次に尿路 X 線像鮮明度について述べよう。

腎実質像: 第1例 (W) は 30分で左腎を鮮明に描出している。他の例でも部分的ながら造影を認め, 殊に 60分では全例において両側腎をみることが出来る。従つて平均値は右側 0.6~1.2+, 左側 0.8~1.4+ となり皮下注射法のどの実験群よりも高い値を示している。経時的推移は 30分から 60分にかけて両側共最高値に達する。この事実は前編に述べた腎実質像鮮明度と排泄濃度との相関關係からして, 注射部位での造影剤が血行中に移行する状態を間接的に示すものであると考えられ興味深い (考按参照)

腎盂副隆起像: 第2例の左腎ではあらゆる時点によく造影し, 右腎は第5例と共に 60分で + を示すのであるが全般的にみると造影は不良である。従つて腎盂内尿貯溜の傾向は明らかではない。

腎盂像: 第1, 2, 4例は両側, そして第3例の左

腎は60分において2+以上の成績を示しており、平均値をみても右側0.2~1.4+, 左側0.8~2.0+であるから静注法に匹敵する鮮明度であると云える。時間的にみると両側共時間と共に鮮明化し60分で最高値を示している。

尿管像：左尿管像は全例鮮明で平均値は1.4~2.4+と著しく高く、時間と共に鮮明化する傾向が窺われる。これに反して右尿管は第2例以外不鮮明で平均値も0.2~1.0+にすぎない。しかしその経時的推移は左側と同様である。

膀胱像：60分では各例共やや高い鮮明度を示すが平均値2.0+は他の実験群に比べて特に著明であるとは云えない。即ち造影剤、水分の排泄は静注法に遠く及ばないことを示している。

総合評価：第1, 2, 4例は卅, 第3例は卅の成績を示し80%において診断上の価値ありと認められた。

小括：Mecholyl は Neophyllin 利尿を抑制する。その程度は略々 Pilocarpine と等しく、尿量は明かな腎盂内貯溜を招来するには不十分である。造影剤排泄濃度は Neophyllin 併用群中では最も高い。造影剤排泄量は対照群よりかなり多いが静注法の場合程には変化しない。X線像は著明に鮮明化し当該薬剤を静注法に併用した場合に匹敵するが殊に、30~60分での腎盂尿管像と腎実質像の鮮明度は注目される。腎盂副隆起の造影が不良であることから尿貯溜の傾向は著明でないといふなされるのに腎盂像鮮明度が60分で最大になること、或いはまた、腎実質像も同様の経過を示すことなどからして皮下投与された造影剤の吸収は甚だしく遅延しており60分前後で血中濃度が十分高くなるのであろうとの示唆が得られた。

Mecholyl, Neophyllin の併用は家兎の皮下注射排泄性尿路撮影に特に効果的であると結論出来る。

c) Non-Neophyllin 群：Neophyllin を併用しない実験群として対照群以外に Atropine, Pilocarpine 及び Mecholyl の3群を設定した。各々実験群についてその成績を述べる。

i) Atropine 群：造影剤皮下注射後5分を経て Atropine sulfate 0.25mg を上腿内側部筋肉内に注射した。

実験成績は表1, c a, 図1, c a に示されている。

家兎6羽(雌4, 雄2)を用いて6例の実験をおこなった。体重1.6~2.0kg 平均1.9kg であつて、これは対照群と同等である。尿量6~12ml, 平均8.0ml も対照群と略々等しい。

造影剤排泄濃度についてみると7.5~11.5%, 平均8.7%を示し、対照群にやや劣るが静注法での Atropine 群より明らかに高い。排泄量は0.51~0.84g, 平均0.65g であるから対照群に比べて、14.5%少い。即ち Atropine は皮下注射法に併用すると造影剤排泄を低下させると認められる。

X線像鮮明度についてみよう。

腎実質像：第3例(Z)が30分で両腎に部分的な造影を示し、第2例(Y), 第4例(W)の右又は左腎が僅かに描出されたにすぎず、平均値は小さく、対照群と選ぶところがない。経時的推移は不明確である。

腎盂副隆起像：第6例(O)の左腎がむしろ例外的に30及び60分で+, 2+の造影を示したが一般的に造影悪く Atropine がこの程度の尿量で尿貯溜を生じるとは考えられない。

腎盂像：腎盂副隆起が比較的明瞭に現れた第6例では30~60分において両側腎盂が造影している。しかし平均値に示されているように本実験群の腎盂像は不鮮明であつて、改善されたという所見はない。また、鮮明度の経時的変化からみても撮影時点の変更によつて腎盂像を改善し得るという見込みはない。

尿管像：第2及び4例では左尿管が全長の略々1/2に亘つて描出されているが一般に造影不良で対照群にも劣っている。撮影時点による変動は殆んどみられない。

膀胱像：15分で造影を認めたのは第5例(A+)のみであり、他例は60分においても+~2+を示すにすぎない。平均値をみると0.2~1.5+であり、その経時的推移と共に対照群に近い。

総合評価：全例+であり診断に適するものはない。

小括：造影剤排泄は抑制され、排泄濃度、排泄量共に低下する。尿量には著変をみない。尿路X線像は全般に不鮮明であり、Atropine はその改善に些かも役立つとは考えられない。その成績は殆んど対照群に等しく、造影剤排泄の抑制を反映していない。

ii) Pilocarpine 群：造影剤注射後10分を経て Pilocarpine hydrochloride 1mg/kg を上腿内側筋肉内に投与した。

実験成績は表1, c b, 図1, c b に示す通りである。

雌家兎3羽によつて4例の実験をおこなつた。体重1.5~2.0kg, 平均1.8kg である。尿量は5~6ml, 平均5.5ml にすぎず対照群に比べて著明に少い。個体差も僅少である。

造影剤排泄濃度は8.0~10.0%, 平均8.5%であり平

均値において対照群より1.1%低い。この値は静注法における値に一致するが特別意義があるものとは考えられない。排泄量は0.40~0.60g, 平均0.47gにしかすぎず, 平均値は対照群の61.8%である。即ちここにみられる造影剤排泄状態は尿細管の濃縮力及び総排泄能力の見かけ上の低下を示してはいるが, 真の腎機能の低下を意味するものか又は皮下注射された造影剤の吸収が阻害される結果であるかを即座に判断することは困難である。また, 実験例数が少いためにこの程度の差は実験誤差に包容されるかもしれない。この問題については第三章で文献の考察に基き吟味したい。

X線像鮮明度に関しては次のようである。

腎実質像: 30分までに造影を認めたのは第3例(Z)の左腎のみである。60分では全例に両側又は片側に部分的造影をみることが出来る。その平均値, 右側 0.5+, 左側 0.8+ はかなり大きいとみなされる。この所見は血中の造影剤濃度が時間と共に増加することを意味すると考えられ, 本群の造影剤排泄状態を説明する有力な資料となる。

腎盂副隆起像: 全例に造影を認めない。尿量が極めて少いことから予想されるように腎盂内尿貯溜の傾向は否定的である。

腎盂像: 第1例(Y)は30分で両側+, 第2例(Z)は60分で右側+, 左側2+を示し, 後者は診断上の価値ありとされるが一般に鮮明度は低く, 平均値の最高は辛うじて1.0+に達した。経時的推移は明確ではないが時間と共にやや値を増加する傾向が窺われる。

尿管像: 第1例をはじめ第2, 第4例の左尿管の造影は著しい。しかし右側ではいずれも不鮮明で, 平均値は対照群と変らない。経時的推移をみると腎実質像と同様に時間と共に造影剤排泄が促進されることを推測出来る。

膀胱像: 尿量を反映して鮮明度は低く, 60分の平均値は1.3+にとどまり全実験群中, 最低位にある。

総合評価: 第2例のみ+, 他はすべて÷であり診断上の価値を認めない。

小括: 尿量が著しく小さいばかりでなく造影剤排泄濃度も対照群の成績を下まわり, 排泄量は全実験例中最少である。しかし腎実質像, 尿管像の鮮明度の経時的推移からみると造影剤排泄は遅延性を示すのであり60分頃にはかなり著明な排泄がおこなわれると推定される。

尿路X線像は全般に不鮮明でありPilocarpine単独投与が造影剤皮下注射に併用されて効果的であるとは云えない。

iii) Mecholyl 群: 造影剤投与10分後に Methach-

oline chloride 1mg/kg を上腿内側筋肉内に注射し, 他の実験群と同じく三つの時点で撮影をおこなった。

4羽の雌家兎によつて4例の実験を試みた。体重は1.2~2.0kg, 平均1.7kgである。尿量をみると5~8ml, 平均6.0mlであり甚だしく小さい。

排泄濃度は皮下注射法における最も興味深い観察の対象であるが, 最低11.0%, 最高14.5%, 平均12.6%を示した。この値は前編に述べた静注法の場合の平均値12.8%に殆んど一致する。従つてこれは Mecholyl 投与下における尿細管の造影剤分泌機能は造影剤の静脈内或いは皮下, いずれの投与方法によつてもその濃縮力の点においては変らないことを示唆していると言える。換言すれば大量の造影剤を静注する場合にも Mecholyl の存在によつて過乗な水分排泄を招来しないと結論出来るのである。更に第三章でこの問題を検討したい。

造影剤排泄量については0.63~0.88g, 平均0.66gを算出し, 対照群よりも13.2%少い。これは極めて高い排泄濃度を示す反面, 尿量が甚だしく少いためである。

尿路X線像鮮明度を検討してみよう。

腎実質像: 全例造影を示さない。これは高い排泄濃度と一見矛盾するが, 尿量, 造影剤の血中濃度を反映するものと解釈される。

腎盂副隆起像: 全く造影をみない。

腎盂像: 第4例(H+)の右腎が30分において2+を示したが他の例では+以下にとどまつている。平均値をみると30分, 60分共に右側の方が0.8+, 1.0+と左側より高い値を示したことはやや特異的な現象である。各実験例の成績は対照群を上まわつてゐるとは云うものの, 診断上の価値を認め得る程のものではない。

尿管像: 尿量が最も多い第2例(C+)では30~60分において左尿管を殆んど全長に亘つて描出している。第1例(G+), 第4例の左尿管像も60分又は30分で著明である。平均値についてみると30分から60分にかけて鮮明度は対照群を上まわり Pilocarpine 群に略々等しい値である。

膀胱像: 陰影の発現が遅く第3例(Z), 第4例は60分に至つて始めて+を示した。尿量の少いことを反映して充満悪く60分での平均鮮明度は1.5+にすぎない。

総合評価: 第4例だけは+と評価されたが他の例は全て÷にすぎない。従つて診断上の価値はない。

小括: 造影剤排泄状態の特徴として著しく小さい尿量と極めて高い造影剤排泄濃度とが注目される。この

事実は *Pilocarpine* 群の場合と対照して十分検討されるべき問題を提示している。

X線像鮮明度は一般に低く、皮下注射法において *Mecholyl* 単独投与がその改善に有効であるとは考えられない。

以上によつて実験 I の個々の成績についての説明を完了したので、次にこれらの成績を全実験群について総括し、造影剤皮下投与時のその排泄に及ぼす薬剤の影響、尿路 X 線像鮮明度の比較、造影剤排泄状態と鮮明度との関係等について述べよう。

## 2) 実験 I の総括

### a) 実験動物について

16羽の家兎(雌13, 雄3)を用いて8群35例の実験をおこなつた。

家兎体重は 1.2~2.2kg とやや不揃いであり、また同じ家兎であつても実験日によつて若干の体重変動を示しているが平均体重は 1.76kg である。前編の実験に用いたものの平均体重は 1.62kg であつたから幾分大きいと云える。前編に述べた如くこれらの家兎の大部分は両編での実験に共通して用いられており、その中には1ヵ月間以上の飼育によつてより大きく发育したのがある。しかしこの程度の体重増加が造影剤排泄に大きい変化を生じることはないという示唆がすで

に前編において得られているので本編での実験成績はそのまま前編の成績との比較検討の資料とした。実験 I に用いた家兎の名称は下記の通りである。

雌 Y, Z, J, W, A+, C+, D+, E+, F+, G+,  
H+, K+, M+

雄 O, X, N+

小括：実験動物は静注法に用いたのと同じ、又はそれと同程度の家兎である。

### b) 造影剤皮下注射部位の所見

左右上腿外側部の皮下疎性結合織内に所要量の稀釈造影剤を *Hyaluronidase* と共に注射したのであるが、注射直後該部はくすみ大、やや長円形半球状の膨隆を示した。注射針抜去後薬剤の流失を防ぐ程度に穿刺部を軽く押えたが強く揉んで吸収を速めようとはしなかつた。しかし局所の膨隆はどの例でも、10分以内に認められぬ程度にまで消褪した。

いま、図1, a~c について注射部位の造影剤拡散、吸収の状態を陰影の広がりや濃度の変化から観察すると、15分では該部に局在しているが30分には背面の皮下にまで及んでいて著しい拡散効果が窺われるが、しかし60分においても陰影濃度の著明な低下はみられない。従つて造影剤の血行中への移行がより広範な領域に高濃度の造影剤が存在するとき、より急速に

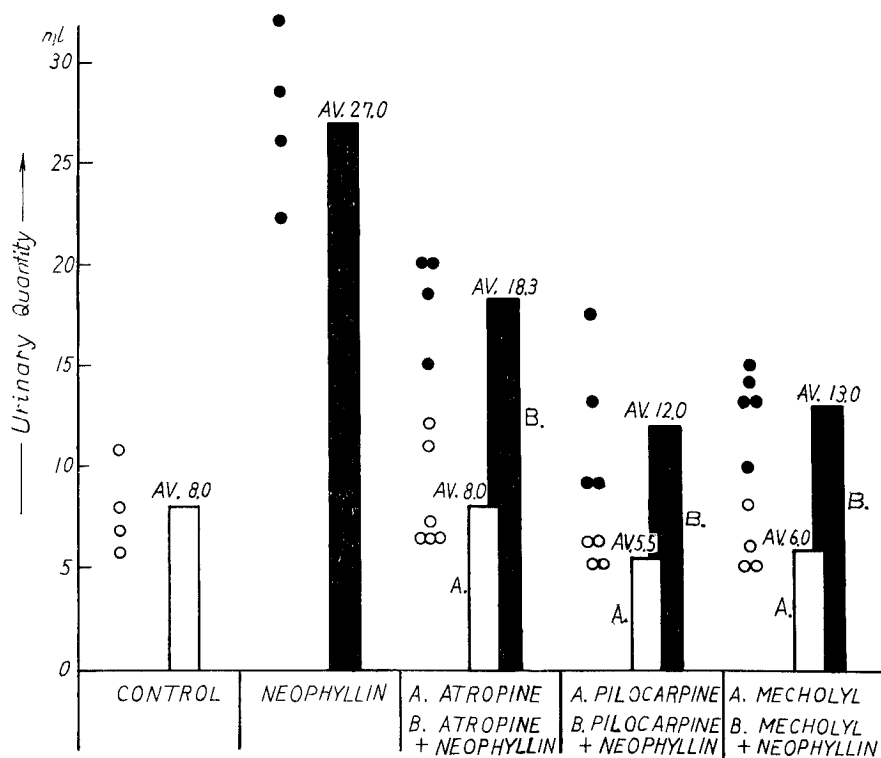


Fig. 2. Urinary Quantity in Subcutaneous Excretory Urography.

おこなわれるとすると各々実験例では時間を経るに従って造影剤の血中濃度は高まる筈である。そしてその血中移行速度に比べてその投与量が非常に大きいときは完全に吸収されるのに長い時間を要し、その間に皮下組織内での拡散は次第に進展し、ある時点において血中移行速度は最大になると考えられる。この現象は皮下注射法による尿路撮影像を観察吟味する際に想起されなければならない。

小括：皮下投与された造影剤は60分後にもなお多量残存する一方、皮下における拡散が著しいので造影剤の血中移行速度は時間と共に増大し血中濃度は本編の実験時間内では60分において最高になると考えられる。

### c) 尿量について

実験群数は8個であるがこれを Neophyllin 併用の有無によつて Neophyllin 群と Non-Neophyllin 群に分つことも出来る。尿量は両群によつて大きい差を示しているので比較検討のためには前者では Neophyllin 単独投与群を、後者では Control 群を夫々の対照とすべきであろう。

さて各群の尿量は図2に示されている。

まず、Non-Neophyllin 群についてみるとその平均値は Control と Atropine 群とは共に 8.0ml、Pilocarpine 群 Mecholyl 群は夫々 5.5ml、6.0ml を示した。因みに静注法での成績をみると（但し30分値）夫々、15.8ml、18.6ml、17.3ml 及び 9.6ml であった。従つて同一時間内の尿量を両者と比較すると各群とも皮下注射法では略々 1/4 程度の尿分泌しかみられないと云え、この現象が造影剤の血中濃度の差に基くものであろうことは想像に難くない。ところで Atropine による副交感神経遮断は尿量に対して殆んど何等の影響も生じないが副交感刺激剤では著明な尿量の減少を来している。殊に Mecholyl では静注法でもこの現象を認めており、これは Mecholyl が Tm を増大する結果造影剤利尿を阻止したのでであると述べたのであるが皮下注射法の場合には、それと様相を異にするもののようである（第三章第3節A項参照）

次に Neophyllin 群について述べよう。

単独投与群の平均値 27.0ml は対照群に比べて著しく多く Neophyllin 利尿効果は家兎において顕著であることが窺われるのであるが、Atropine、Pilocarpine 及び Mecholyl 等の併用群では夫々 18.3ml、12.0ml 及び 13.0ml を示し、一見 Neophyllin 利尿の効果を妨げているかのようである。殊に副交感神経刺激剤では Non-Neophyllin 群の場合と同じく尿量増加抑制作用が強度である。

さて本実験では造影剤投与後採尿するまでに60分もの時間を経過している。しかもさきに述べた如く造影剤注射部位における薬液拡散の状態が時間的に大きく変化するのであるから造影剤及び併用薬剤の血中濃度は刻々変化し、尿量に対する影響もそれに伴つて変動すると推察される。そこでこのような尿量の変動を尿路X線像鮮明度から推測する方法を考案してみよう。

尿路X線像鮮明度は尿量、造影剤排泄濃度、その排泄量によつて左右され、しかもその様相は尿路の部位によつて異なるものであることは前編第三章第3節に詳述したのであるが次の相関関係を再び想起して戴きたい。

（腎実質像鮮明度）は（造影剤排泄濃度）と、

（左腎盂像鮮明度）は……………

Non-Neophyllin 群では（造影剤排泄濃度）と、

Neophyllin 群では（尿量）と、そして（左尿管像鮮明度）は（尿量）と、夫々正の相関を示している。

ところで排泄濃度は併用薬剤によつて大きく変化し得るものであるが一般的に云つて尿量との関係は明確であり、殊に Non-Neophyllin 群では明らかに負の相関関係が認められる（前編第三章第2節C項）そこで図6に示した各実験群のX線像鮮明度の平均値によるグラフをみてみよう。まず実線で示した左側腎実質鮮明度（図6、a）に注目すると Pilocarpine 群のみは15分から60分に至る間殆んど時間に比例して鮮明度の増大を示すが、Neophyllin 群は30分で最高値を、そして他の例ではすべて30～60分の間、鮮明度の増減はない。従つて全般的にみると30分から60分にかけて造影剤排泄濃度は減少又は不変であると推定出来る。一方、注射部位における造影剤は時間と共に拡散し血行中への移行速度は増大しているのであるから排泄濃度がそのような状態にあるためには単位時間内の尿量は30分におけるよりも60分において大きくなければならない。

次に破線で示した右側腎実質像鮮明度に注目すると、Neophyllin、Atropine+Neophyllin、Atropine 及び Mecholyl の4群が左側と同様の傾向を示すが他の4群は逆の様相を示した。従つて右側腎の造影度の変化から尿分泌に関して結論を導き出すことは困難である。次に図6、cで左腎盂像鮮明度の変化をみると、まず、Non-Neophyllin 群では Pilocarpine 群だけが時間と共に漸増する傾向をみせているが、他はいずれも30分から60分にかけて停滞又は減少している。これは造影剤排泄濃度が30～60分に亘つて不変又は漸減することを意味すると考えられる。

次に Neophyllin 群の左側腎盂像をみると Atro-

pine+Neophyllin 群が30分で最高値を示す他は、3群共に60分で最高値を示した。これは上述した相関関係からして単位時間内の尿量が60分において最大になることを示唆している。Atropine+Neophyllin 群以外の示す経時的推移から考察すると単位時間内の尿量の極大値は60分以後に現れるもののように思われる。

更に左尿管像についてみると8群中 Mecholyt 群のみが30分から60分にかけて鮮明度の低下を示すが、他は全て60分において最高値を記録した。この事実は尿分泌が60分において最大であることを意味する。

さて、以上の如く前編で得た結論を適応して観察すると、実験Iをおこなった方法で造影剤を皮下投与する際には家兎では尿排泄速度が時間と共に増加するということが出来る。そしてその極大点は60分以後にあるという示唆が得られた。またここにおこなった観察から尿量の時間的変動の機相は併用薬剤の種類によっても若干の影響をうけるものようである。このことは恐らく造影剤の吸収に対する影響とも関連しているのであろう。

尿分泌速度の変動は造影剤排泄量の時間的変動とも深い関係をもつものと思われ、皮下注射法による尿路撮影の時点を選定する上に重要な因子となろう。従つてその変動の機序を考察することはあながち無駄ではないと思われる(第三章第2節及び第3節B項)

小括：副交感神経刺激剤は Neophyllin 併用の有無にかかわらず尿量を減少させ、その遮断剤は Neophyllin 利尿効果を抑制するものようである。

造影剤投与後の造影剤血中濃度は時間と共に増し尿分泌速度もこれに伴つて増大する傾向が窺われるので、尿量の変化については造影剤の利尿効果を併せ考える必要があり、従つて注射部位での造影剤吸収に対する併用薬剤の影響を同時に考察する必要がある。造影剤稀釈に用いた水分の影響も勿論無視出来ないであろう。

#### d) 造影剤排泄濃度について

静注法に比べてその血中濃度は明らかに低いと考えられる皮下注射法においてどの程度の排泄濃度を示すかということは少なからず興味をひく。

すでに個々の実験群についてみた通りこの値は必ずしも低くなく、ある群ではむしろ静注法に優りまたあるものでは殆んど同値を示したのであるが、ここに総括して示すと、図3の通りである。この図で注意をひくのは対照群と Mecholyt 群であらう。両者は他群に比べて著しく高い値を示している。就中、Mecholyt 群の値は特に大きく前編で述べた Mecholyt の尿細管分泌機能に対する特異な作用が想起されるのであるが、皮下注射法では造影剤の血中濃度が正常家兎腎の Tm を超過することはあり得ないとなると、この場合

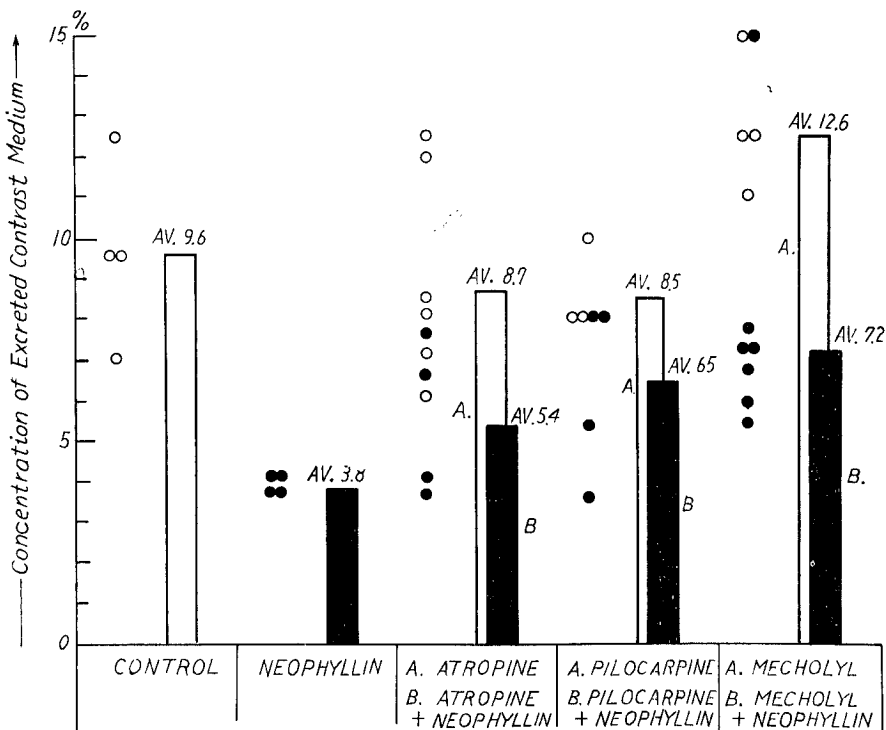


Fig. 3. Concentration of Excreted Contrast Medium in Subcutaneous Excretory Urography.

には水分排泄の抑制ということも考えられ、糸球体毛細血管の透過性、或いは腎盂尿管内圧の亢進に伴う Bowman 嚢内圧の変動などがその原因であると解釈される。

Atropine 群, Pilocarpine 群では平均値夫々 8.7%, 8.5% を示して大差なく、いずれも対照群に比べて低い。また Neophyllin 併用群の値が対照群より低いことは前編に説明したところから明らかであるが、Neophyllin 併用群相互の値を比較してみると Atropine Pilocarpine, Mecholyl の順に値が大きくなり、単独投与群では最小である。図 4 に示す如く、静

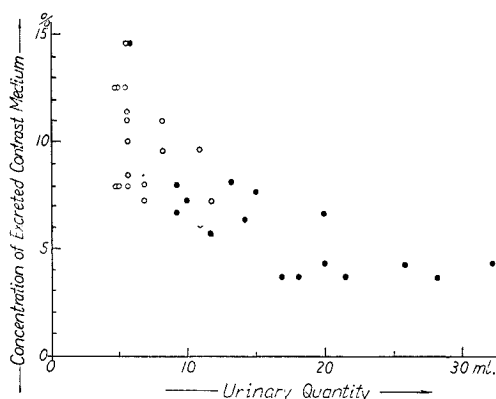


Fig. 4. Concentration of Excreted Contrast Medium and Urinary Quantity in Subcutaneous Excretory Urography.

注法の場合と同様に概して尿量の小なるもの程排泄濃度が高いと云えるが、Pilocarpine と Mecholyl の併用群を比較すると僅かにこの関係を否定する傾向が窺われ、併用薬剤の種類によつては尿量の変化に伴う二次的な排泄濃度の変化だけではなく、造影剤そのものの排泄を左右するような作用のあることが示唆されている。即ち Mecholyl の尿管に対する直接作用がここにも暗示されている。

図 4 を静注法の尿量と排泄濃度との関係を示すグラフと比較して特異な点が 1 つあることを指摘しておきたい。それは Neophyllin 群に属するものと Non-Neophyllin 群に属するものとの配列、即ち分布状態である。静注法では Non-Neophyllin 群に属するものは尿量と濃度の間に相関関係を示し、しかも直線回帰を示すこと、換言すれば各点は大体直線上に配列することが証明され、Neophyllin 群に属するものでは相関関係不明で、その配列には一定の法則が認め難いという結果が示された。即ち静注法では両群は別個の性格をもっている。ところが図 4 をみると、直観的であるが Neophyllin 及び Non-Neophyllin の両群に

属するものが双曲線様の 1 つの曲線に沿つて分布していることが看取される。即ち皮下注射法では両群同一の性格を示している。この理由は後述するように、静注法では Neophyllin 投与によつて造影剤が多量に糸球体から洩出するが、皮下注射法ではこのような現象が現れず、依然として尿管からその大部分が分泌されることにある（第三章第 3 節参照）と考えられる。

さて、ここに示した各群相互の濃度の平均値について、対照群との間の差にどの程度の有意性を認め得るか検討してみよう。

Non-Neophyllin 群の対照は Control 群であり、Neophyllin 群の対照はその単独投与群である。検定方法は前編第三章第 2 節 E 項に述べたのであるが、それは比較される両群の母分散が等しいとみなされる場合のみについてであつて、

$$t = (\bar{x} - \bar{y}) \omega^{-1} \left( \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)^{-1/2} \quad \dots\dots\dots (1)$$

によつて  $t_s$  を算出し  $t$ -分布表を用いて検定した。しかし両群の母分散が等しいとみなせない場合には、 $N_1 = N_2$  であれば、

$$F_s = (\bar{x} - \bar{y})^2 \omega^{-2} \left( \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)^{-1/2} \quad \dots\dots\dots (2)$$

を計算し、 $F_s$  が  $F_{N_1-1}^{1-0.05}$  (0.05) よりも大きければ仮説  $m_1 = m_2$  を否定する。即ちこの場合に有意の差があると判定する。ここに述べたのは危険率を 5% に定めた場合であり、それを 1% に定めたい場合は  $F_s$  を  $F_{N_1-1}^{1-0.01}$  (0.01) の値と比較すればよい。

このように母分散が等しいか否かによつて一方は  $t$ -分布表によつて、他方は  $F$ -分布表によつて検定がおこなわれ、前者では  $|t| > t_0$  なる確率そのものが求められて便利であるが後者では予め一定の危険率を定めた上で、その危険率以下で差を認められるか否かを検定出来るにすぎない。一般に後の場合は前の場合よりも差の検出が困難であるという。

さて、各実験群の母分散が夫々対照群のそれと等しいとみなしてよいか否かをさきに述べた方法によつて検討してみたところ、Non-Neophyllin 群では  $\sigma_1 = \sigma_2$  としてよく、Neophyllin 群は Mecholyl 併用群を除いて  $\sigma_1 \neq \sigma_2$  としなければならぬことが判明した。従つて前者には公式 1 を、そして後者には公式 2 を適用した。なお母分散の検定には危険率 5% を採用している。

表 2, a, b に計算結果を列記する。

これによつてみると、Mecholyl + Neophyllin 群は厳密な意味で Neophyllin 単独投与群よりも排泄濃度



Table 2, a. Comparison of Concentration of Excreted Contrast Medium between Control and Each Experimental Group. ( $\sigma_1 = \sigma_2$ )

Experimental Group	Concentration %	$t$	Pr. ( $ t  > t_0$ ) %	Conclusion
Atropine	8.7	0.616	$50 < P < 60$	$C_1 \div C_2$
Pilocarpine	8.5	0.893	$40 < P < 50$	$C_1 \div C_2$
Mecholyl	12.6	2.247	$5 \div P$	$C_1 < C_2$
Mecholyl+Neophyllin*	7.2	8.37	$0 < P < 0.1$	$C_1 < C_2$

\* ..... Control is Neophyllin-Group.

$C_1$  is the concentration of Control, and  $C_2$  is that of compared group.

Table 2, b. Comparison of Concentration of Excreted Contrast Medium between Control (Neophyllin-Group) and Each Experimental Group. ( $\sigma_1 \neq \sigma_2$ )

Experimental Group	Concentration %	$F_s$	Pr. ( $F_s > F_0$ ) %	Conclusion
Atropine+Neophyllin	5.4	2.682	$5 < P$	$C_1 \div C_2$
Pilocarpine+Neophyllin	6.5	6.58	$5 < P$	$C_1 \div C_2$

が高いことを結論出来る。

Non-Neophyllin 群に属する Mecholyl 群では危険率が5%に極めて近いけれども正確にはこれよりも大きい。従つて厳密には差を認めてはならないのであるが実験例数が少いために、いずれにせよ高い精度を要求することは数理的に困難であるので、むしろ差を肯定する立場をとつた。

次に本実験での Control 群では造影剤排泄濃度が平均値において9.6%を示し、これは前編でみた静注法による対照群の値よりも大きいことを指摘したのであるが、ここにその差の有意性を検定しておこう。

静注法の濃度平均値  $\bar{x} = 7.2\%$

$u_1^2 = 2.825$

皮下注射法の平均値  $\bar{y} = 9.6\%$

$u_2^2 = 5.703$

$\therefore F_s = 2.02$

自由度  $n_1 = 4, n_2 = 3$

$F_{3,4}(0.05) = 9.12$

$\therefore F_s < F_0 \therefore \sigma_x = \sigma_y$

$t_s = 1.838 (n=7)$

$0.1 < \text{Pr.}(|t| > t_0) < 0.2$

即ち平均値に差を認めるとすると10%以上20%未満の危険率が伴う。この値はかなり大きく推計学上では差を肯定してはならない。ところが、いまかりに、差を否定したとすると危険率は80~90%になる。これを云い換えると差を認めた場合の信頼度は80~90%であ

るということになる。そこで筆者は次の如く表現しておこう。

造影剤皮下注射時の排泄濃度は静注法の場合よりも大きくなる傾向を示した、と。

ところで造影剤排泄濃度は尿量の場合と同じく、実験中60分間に亘つて必ずしも一定であるとは考え難い。いま、尿量の項で述べた方法に準じて、腎実質像、左腎盂像の鮮明度の経時的推移に基いて吟味してみると、まず前者は Atropine, Pilocarpine の2群で観察可能であるので、これを検討するといずれも30分で最高値を示しているし、後者は全群で観察され、Pilocarpine 群を除いてすべて30分において最大又は極大値に達している。故にこれらの所見に基いて考察すると、排泄濃度は造影剤投与後略々30分で、併用薬剤の種類に関係なく最高値に達するものようである。これはさきに示した尿量が最大になる時点よりかなり早いことを意味する。

小括: Mecholyl は皮下に造影剤を稀釈して投与する際にもその排泄濃度を著しく高めることが出来る。使用量の稀釈造影剤は皮下注射時に、その原液の静注時よりも高い排泄濃度を示す傾向が認められる。但し、この場合の造影剤の絶対量は両者で等しく、且つ体重に比べてかなり大量であることを要する。

皮下注射法では投与後約30分において最高排泄濃度に達するという示唆が得られた。

e) 造影剤排泄量について

実験 I では各群とも尿量が小さく、そこに算出された造影剤排泄量はいずれも少い。静注法では注射後30分の、そして皮下注射法では60分の計測値であるから両者を直接比較することは困難ではあるが単位時間の値に換算して（勿論正確とは云えないが）、しかも同

種の薬剤を併用した群毎に比較してみると、皮下注射法では静注法の1/3~1/5である。

図5によつて各実験群の成績を通覧すると併用薬剤によつて排泄量に若干の変動のあることが認められる。

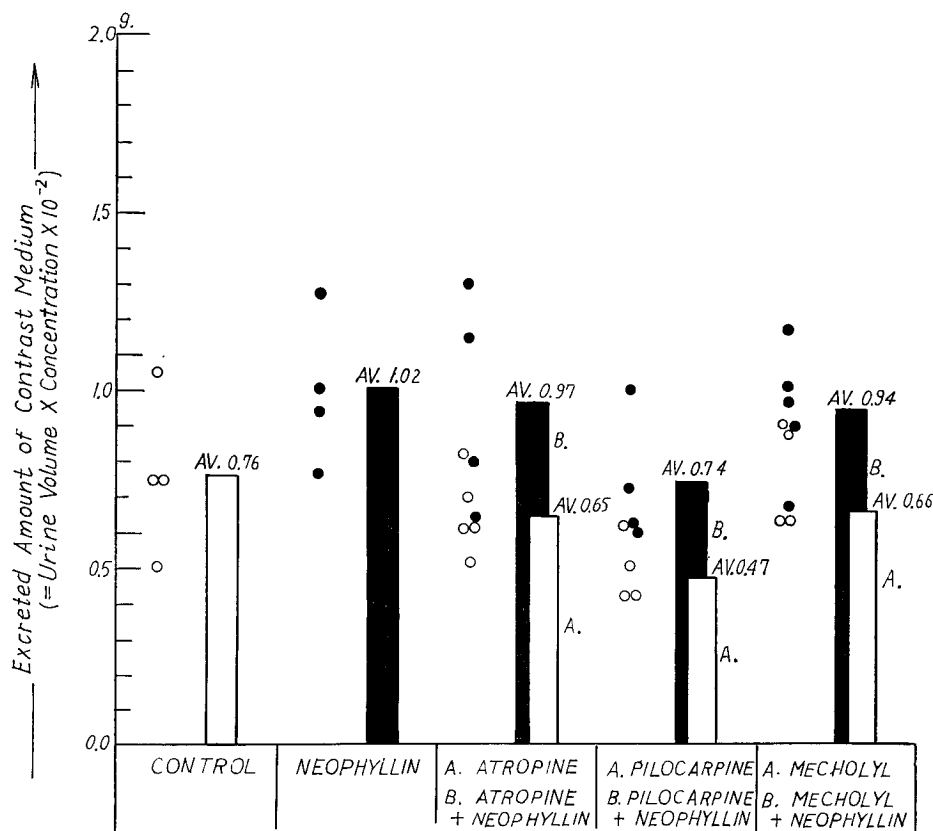


Fig. 5. Excreted Amount of Contrast Medium in Subcutaneous Excretory Urography.

Non-Neophyllin 群では Pilocarpine 群が平均値で Control の61.8%にしか達せず、尿量の減少と共に排泄量が著しく減じている。

ところが同程度の利尿抑制のみられた Mecholyl 群では Control 群の86.8%と僅かな減少にとどまった。Atropine 群もこれと同等である。

Neophyllin 併用群では Pilocarpine 併用群を除いて一般に排泄量を増加し得る傾向を示している。そして Neophyllin 単独投与群や Atropine 併用群にみるように尿量の大きい場合に排泄量も多いようであるが、Mecholyl 群では特異的である。

さて皮下注射法の際の造影剤排泄量はその血中濃度によつて大いに左右されると考えられる。なぜならばこの際には血中濃度が低く Tm に達することはないと推定され、しかも前編で述べた如くこの値が Tm

に達するまでは造影剤は略々その血中濃度に比例して尿細管からの分泌量を増加することが証明されているからである（但し、家兎における Urografin の Tm 値が測定されているわけではなく、筆者は造影剤利尿効果の発現の有無によつてその時の血中濃度が Tm に達したか否かを判断しているのである）してみると注射部位での造影剤の血中移行速度がその排泄量を決定する一因子となり得る。従つて併用薬剤が毛細血管壁に及ぼす影響、即ちその透過性の変化が問題にされなければならない。筆者はこの点について文献的考察をおこない皮下注射法における尿路 X 線像鮮明度決定の因子を解明する手段の一助とした（考按参照）

小括：造影剤排泄量は静注法に比べて著しく少ない。併用薬剤によつてこの値は若干変動する。Neophyllin によつて多少増加するが静注法の場合よりも

その程度は遙かに低い。また排泄量は皮下注射された造影剤の吸収速度によつても左右されると推測され、ここにおいて該部の毛細血管の透過性が検討されなければならない。

f) 尿路X線像鮮明度について

家兎において排泄性尿路、殊に腎盂X線像を得るこ

との難しさ、そしてある種の自律神経系薬剤の併用がその改善に著しく有効であることを第1編で述べたのであるが、このような併用薬剤が皮下注射法の場合にも役立つとすると、造影剤静注の困難な動物を用いた実験の場合は勿論のこと、臨床上的利用価値もあらうかと思惟される。

Fig. 6. Grades of Visualization of Contrasted Roentgenogram in Subcutaneous Excretory Urography.

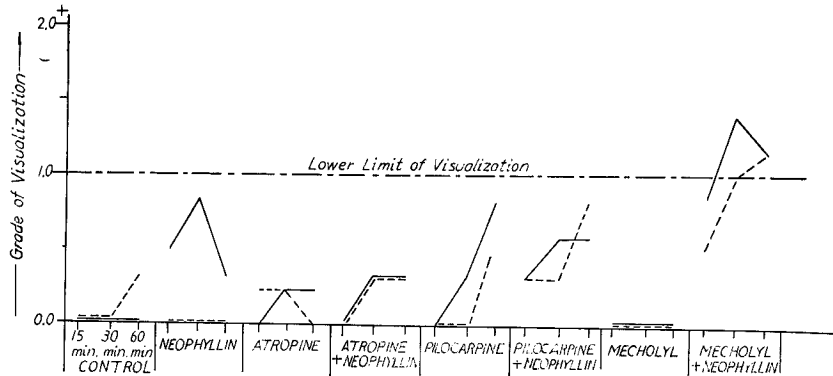


Fig. 6, a. Renal Parenchyma.

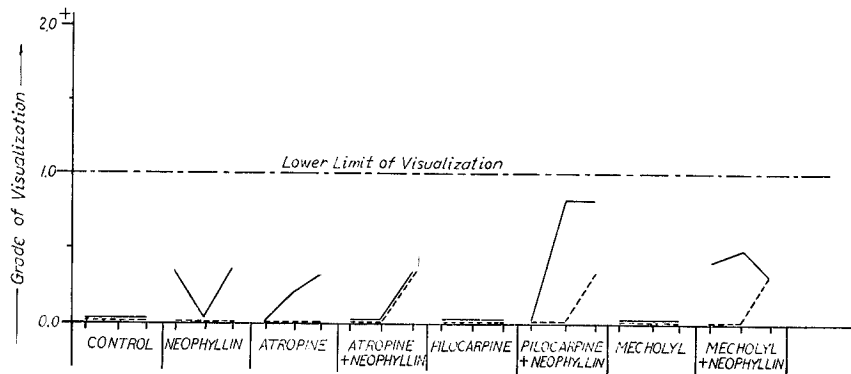


Fig. 6, b. Renal Pelvic Processes.

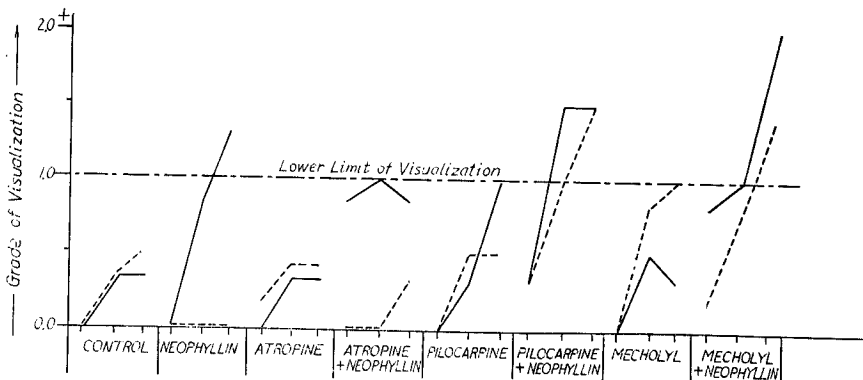


Fig. 6, c. Renal Pelvis.

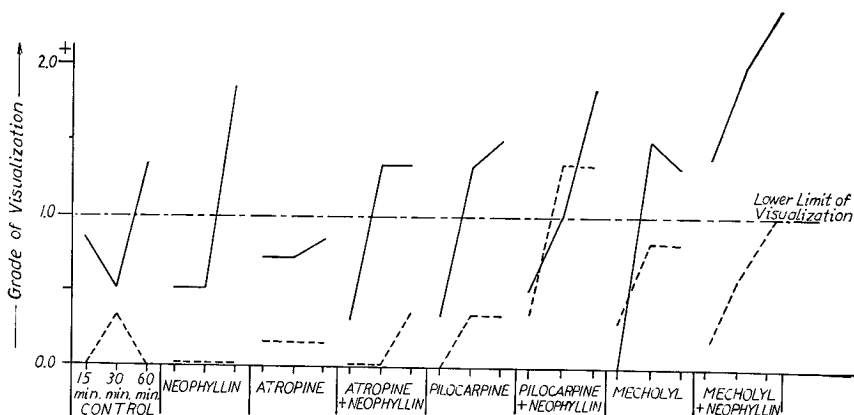


Fig. 6, d. Ureter.

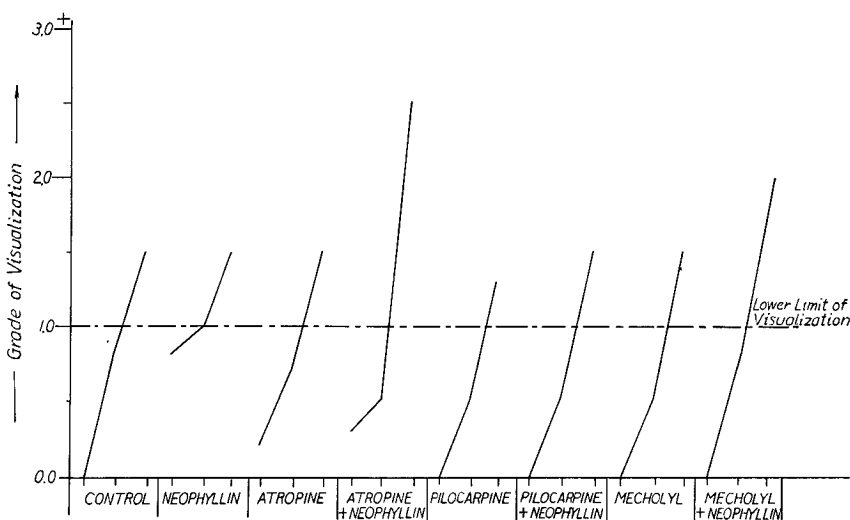


Fig. 6, e. Urinary Bladder.

そこで実験 I での成績を平均値によつて、腎実質、腎盂副隆起、腎盂、尿管及び膀胱の順に各々 X 線像鮮明度を図示したのが図 6, a~e である。この図は前編に示した図 10 と全く同じ方法で作られたものであるから皮下注射法と静注法との比較を両図によつて試みられる。各図で鮮明度 1.0+ に達したものは一応観察可能な状態に造影したことを意味すると考えて差支えない。

さて、各図を通覧してどの実験群で有効な X 線像が得られたか、またそれらを静注法の場合と比較しての優劣を検討してみよう。

i) 腎実質像：図 6, a に示す如く一般に造影度は低い。Mecholyl + Neophyllin 群のみは両側 1.0+ 以上を示し殊に左側の値 1.4+ は静注法に匹敵する。

ところが造影剤排泄濃度の高い Mecholyl 群と

Control 群が殆んど陰影を現わさず、その値の低い Neophyllin 併用群でむしろ鮮明度が高いことは一見奇異な感じを与える。即ちさきにその鮮明度は排泄濃度と正の相関を示すことを認めたのであるが、しかし同時に、Neophyllin 併用群では排泄濃度が低くても鮮明度は高いことを認め、更に一般的に云つても造影剤投与初期、即ち 3 分での鮮明度はその排泄量とも正の相関関係にあることが証明されている。これらの結果からみると、腎実質像は造影剤が尿細管中に出て濃縮される程度によつて左右されることは勿論であるが、更にそこに存在する尿の量によつても影響されると考えられる（第 III 章第 3 節 B 項参照）

ところで皮下注射法では造影剤が一旦皮下組織内の毛細血管を透過したのち腎実質に運ばれるという経路をとるのであるから、さきに述べたように併用薬剤其

他諸種の条件は二重に作用するわけである。従つて本実験において造影剤の腎での排泄状態と尿路X線像鮮明度との関係を腎の分泌機能だけから求めようとすることは困難であるばかりか誤つた結論を生むおそれもある。

ii) 腎盂副隆起像：図6，bにみる如く鮮明度は一般に低いとは云うものの，Pilocarpine+Neophyllin 群及び Mecholyl+Neophyllin 群は左側でかなり著明である。両者の造影剤排泄量は静注法での値の夫々26.8%，38.1%にしかすぎないのにその鮮明度は静注法の値に近い。この事実は前編に述べた腎盂副隆起像に対する解釈，即ちこれは尿貯溜の程度を判断する指標となり得ること，及び特に Pilocarpine では造影剤排泄促進よりも腎盂尿管運動の変化によつて腎盂像鮮明度を高め，また Mecholyl では排泄濃度を高める効果の他，これら尿路の運動に対する影響もかなり大きくその鮮明度改善に関与するという推論を敷衍する。更に皮下注射法での Pilocarpine 及び Mecholyl 単独投与群では全く陰影を示さないこと，そしてこれら2群の尿量は特に少いこと等を考慮すれば尿貯溜を招来するためには或る程度以上の尿量が必要であると述べたことをも肯定してよいであろう。

iii) 腎盂像：図6，cによつて明かな如く Neophyllin 併用群での鮮明度は高い。

Neophyllin 非併用群の中では Pilocarpine 群，Mecholyl 群は若干鮮明度を高めていることが看取される。また Atropine+Neophyllin 群は Neophyllin 併用群の中では最も低位にある。以上の差異は併用薬

剤の腎盂尿管運動に対する作用の強弱と尿量との相対的な関係とか，造影剤排泄濃度によつて生じるものである。また，皮下注射法では実験時間が長いから併用薬剤の作用持続時間も問題になるであろう。Mecholyl は最も作用時間が長くしかも強力であることが知られている。

さて，以上述べたところは図6，cの皮相的観察結果であるので，ここに推計学的方法を用いて実験群相互の間に腎盂像鮮明度の差が確かにあるか否かを検討しておきたい。

観察は左右及び3時点別におこなわれたのであるから合計6個の比較を夫々の実験群で試みるべきであるが，これは極めて煩雑であるばかりか対象となる例数が少くなつて検定し難くなるので，次のようにまとめておこなつた。即ち個々の実験例で表示された腎盂像鮮明度6個を全部加算した値を以て比較対照の資料とした。例えば Pilocarpine+Neophyllin 群の第1例(W)について述べると，15分では右+，左+，30分では右-（これは0+とする），左3+，60分では右+，左3+であるからその和は9+となる。従つて仮に左右共総ての時点で造影を認めないものの値は0であり，総て3+の場合は18になる。

比較の対照は，Non-Neophyllin 群では Control 群，そして Neophyllin 併用群ではその単独投与群であるが，更に Control 群と Neophyllin 併用群との間でも比較してみた。

検定方法は造影剤排泄濃度の項で述べた平均値の差の検定法であり，t-分布表を用いるものである。なお

Table 3. Comparison of Grades of Sharpness of Pyelograms between Groups A and B. (Subcutaneous Urograms)

Groups A and B		$t$	$\text{Pr.}( t  > t_0) \%$	Conclusion
Control.....	(B) Atropine	0.045	$90 < P < 100$	$A \doteq B^*$
	Pilocarpine	1.120	$30 < P < 40$	$A \doteq B$
	Mecholyl	1.412	$20 < P < 30$	$A \doteq B$
Neophyllin...	Atropine+Neophyllin	0.521	$60 < P < 70$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+Neophyllin	2.96	$2 < P < 5$	$A < B$
	Mecholyl+Neophyllin	2.580	$2 < P < 5$	$A < B$
Control.....	Neophyllin	0.667	$50 < P < 60$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+Neophyllin	3.740	$0.1 < P < 1.0$	$A < B$
	Mecholyl+Neophyllin	3.190	$1 < P < 2$	$A < B$

\* .....A and B are the grades of sharpness of pyelograms in groups A and B, respectively.

各実験群毎に  $F_s = u^2_2 / u^2_1$  を計算したところ  $F_s < F_0$ , 即ち母分散は等しいとして検定を進めてよいことが判明した。

計算結果は表3に示した通りである。ここに算出した  $\text{Pr. } \{|t| > t_0\}$  は差があると結論した場合の危険率である。逆に表現すれば100%からこの値を減じたものが信頼度であるとも云える。云うまでもなく危険率が小さい程両群の鮮明度の相違が明確であると云え、更に換云すればその併用薬剤の鮮明度改善効果が大きいと考えて差支えない。

さて、表をみると Pilocarpine 及び Mecholyl を Neophyllin と併用した実験群では厳密な意味で腎盂像鮮明度を改善しており、Neophyllin 非併用群の全部、並びに Neophyllin 単独投与群、その Atropine 併用群などは腎盂像改善上殆んど効果を現わしていないと結論出来る。

従つて Pilocarpine, Mecholyl は静注法では単独投与で十分腎盂像を鮮明化したが皮下注射法では Neophyllin 利尿下においてはじめて効果的であると云える。

次に腎盂像鮮明度と造影剤排泄状態との関係を検討してみよう。

その方法は前編に述べたのと変らないがここでは Neophyllin 併用群と Neophyllin 非使用群に2大別し、左右、撮影時点などは区別せず全ての観察値によつて相関表を作成した。

まず Non-Neophyllin 群について

表4, aは腎盂像鮮明度と尿量との相関表である。

Table 4, a. Correlation between Grades of Sharpness of Pyelograms and Urinary Quantities. (Non-Neophyllin-Groups)

Urinary Quantity x (ml) Grade of Sharpness y (+)	5—6	7—8	9—10	11—12
0+	41	19		14
1+	21	5		4
2+	2			
3+				

$$\bar{x} = 6.972 \text{ (ml)}$$

$$\bar{y} = 0.321 \text{ (+)}$$

$$\sigma_x = 2.200 \text{ (ml)}$$

$$\sigma_y = 0.523 \text{ (+)}$$

$$r = -0.130$$

$$\eta^2_{yx} = 0.026$$

$$\{F_s = 1.10 < F_{200}(0.05) = 2.65 < F_{3102}(0.05)\}$$

一見して度数分布に一定の規則がないことが窺われる。計算結果によると、相関係数  $r = -0.130$  で、相関比は  $\eta^2_{yx} = 0.026$  となり、有意とはみなされない。即ち鮮明度と尿量とは殆んど関連性がないわけである。しかし  $r$  が負の符号をもっていることを見落してはならない。これは不明確ながらも静注法の場合と同じく尿量増加は鮮明度を低下させる傾向にあることを示唆している。

次に表4, bは造影剤排泄濃度との相関表である。 $r = +0.206$  を算出するが  $\eta^2_{yx} = 0.07$  は小さく、5%の危険率を見込んで両事象間に関係を認められない。ところが  $r$  の値は無視してよい程小さくはない。そこで注意して他の計算値をみると、 $\eta^2_{yx}$  の検定に用いられる  $F_s$  の値、2.065は  $F_{125}(0.05)$  の値、2.44に非常に近いことが認められる。直接比較すべき  $F_{101}(0.05)$  の値は僅かに2.44を超過するのであるが依然、 $F_s$  にかかなり近い。これは危険率が5%よりは大きいけれども5%に極く近い値であることを意味する。ということは一応  $\eta^2_{yx}$  は有意であるとみなしても大きい誤りをおかすおそれはないということである。 $\eta^2$  が有意であるとすれば  $r$  は0.260となり  $r$  に極めて近く、従つて回帰は直線的である。相関関係は勿論、正である。

このように尿量、排泄濃度に関しては静注法の場合と同様の傾向を示すのであり、特に皮下注射法の特異性は認められないが、次の表4, cに示した造影剤排泄量との関係をみると趣は異つてくる。 $r = +0.119$ は

Table 4, b. Correlation between Grades of Sharpness of Pyelograms and Concentrations of Excreted Contrast Media. (Non-Neophyllin-Groups)

Concentration x (%) Grade of Sharpness y (+)	6.5 7.5	8.0 9.5	10.0 11.5	12.0 13.5	14.0 15.5
0+	14	32	14	12	2
1+	4	9	8	6	3
2+		1			1
3+					

$$\bar{x} = 9.846 \text{ (\%)}$$

$$\bar{y} = 0.320 \text{ (+)}$$

$$\sigma_x = 2.252 \text{ (\%)}$$

$$\sigma_y = 0.503 \text{ (+)}$$

$$r = +0.206$$

$$\eta^2_{yx} = 0.07$$

$$\{F_s = 2.065 < F_{125}(0.05) = 2.44 < F_{101}(0.05)\}$$

Table 4, c. Correlation between Grades of Sharpness of Pyelograms and Excreted Amounts of Contrast Media. (Non-Neophyllin-Groups)

Excreted Amount $x$ (g)	0.40   0.59	0.60   0.79	0.80   0.99	1.00   1.19
Grade of Sharpness $y$ (+)				
0+	29	31	8	6
1+	6	15	9	
2+	1		1	
3+				

$$\bar{x}=0.684 \text{ (g)}$$

$$\bar{y}=0.274 \text{ (+)}$$

$$\sigma x=0.171 \text{ (g)}$$

$$\sigma y=0.433 \text{ (+)}$$

$$r=+0.119$$

$$\eta^2_{yx}=0.122$$

$$\{F_s=4.22 > F^3_{100}(0.01)=3.98 > F^3_{102}(0.01)\}$$

さして大きい値ではない。しかし  $\eta^2_{yx}=0.122$  は検定してみると  $F_s=4.22$  を算出し、1%以下の危険率で有意とみなされる。 $\eta_{yx}=0.349$  となるが、 $r$  との差は大きく  $F$  検定によつても回帰の直線性は否定される。従つて相関係数  $r$  そのものは有意と云えない。故に相関の様式は単に正とか負とかいうのではなく二次以上の高次式で表わされるべき複雑な関係なのであるが、造影剤排泄量と腎盂像鮮明度との間に関係があることは確かであり、これは静注法の Neophyllin 併用群の性格を皮下注射法の Non-Neophyllin 群がもっていることを示唆している。この意義を考察してみよう。造影剤排泄量はその血中濃度によつて左右されるが、殊に血中濃度が低く Tm に達しない状態では排泄量は殆んどこれと正比例するという。してみるとここに示された所見は皮下注射法の場合、造影剤の血行中への移行状態が腎盂像鮮明度と深い関係をもつことを間接的に表わしていると云えよう。

次に Neophyllin 群について

表5, aは腎盂像鮮明度と尿量との相関表である。 $r=-0.291$  を示し  $\eta^2_{yx}=0.156$  は1%以下の危険率で有意である。回帰の直線性もまた認められ、両事象間の関係は  $y=1.55-0.04x$  で示される。但し  $x$  は尿量、 $y$  は鮮明度である。 $x$  の係数が非常に小さいことから判るように尿量の増減に伴う鮮明度の変化は極めて小さい。ここで  $r$  が負の符号をもつことに注意を要する。即ち静注法の Neophyllin 群では明らかに正の相関関係を示したとことと相反する結果である。このこ

Table 5, a. Correlation between Grades of Sharpness of Pyelograms and Urinary Quantities. (Neophyllin-Groups)

Urinary Quantity $x$ (ml)	9   12	13   16	17   20	21   24	25   28	29   32
Grade of Sharpness $y$ (+)						
0+	4	10	13	4	9	6
1+	9	13	8		2	
2+	4	4	2	2	1	
3+	1	2				

$$\bar{x}=18.32 \text{ (ml)}$$

$$\bar{y}=0.71 \text{ (+)}$$

$$\sigma x=5.916 \text{ (ml)}$$

$$\sigma y=0.820 \text{ (+)}$$

$$r=-0.291$$

$$\eta^2_{yx}=0.156$$

$$\{F_s=3.26 > F^5_{80}(0.01)=3.25 > F^5_{88}(0.01)\}$$

$$\text{Relation between } x \text{ and } y. \quad y=1.55-0.04x$$

とは Neophyllin 利尿抑制効果の著明な Piocarpine 及び Mecholyl 併用群で特に腎像鮮明度が良好であつたことを反映しているのであるが、この結果は次のように説明されるがいずれも推論の域を出ない。

まず、副交感神経興奮は腎盂尿管の異常緊張を生じて排泄の効率を低下させるために、糸球体濾過の低下、或いは尿細管での水分再吸収の促進が余儀なくされるであろう。してみると腎盂尿管運動に対する作用が強力である程尿量は少くなる。一方、再三述べてきた如く尿流下の阻止が腎盂像鮮明度を高める第一の要素になるとすると結果的には尿量の少い場合に鮮明度は高いと云えよう。

次に皮下注射法の場合 Neophyllin の造影剤排泄に及ぼす影響が静注法のとこと異なることに注目しなければならない。Neophyllin は恐らく造影剤の血行中への移行を促進すると考えられるが尿中への排泄量を著明に増加するとは云えない。そこで Neophyllin が皮下注射法で有効な理由を検討してみると、Pilocarpine や Mecholyl によつて腎盂内尿貯溜を招来し得る程度にまで尿量を増加するということである。それ以上の尿量は造影剤濃度を低下するだけで却つて鮮明度を低下する筈である。

即ち一定の尿量以上に利尿をみるときは静注法の Non-Neophyllin 群と変るところがない。

静注法ではさきに述べた如く Neophyllin 利尿と造影剤排泄増加が伴つて現れている。ここに示した相違点は第III章第3節A項で更に吟味される。

Table 5, b. Correlation between Grades of Sharpness of Pyelograms and Concentration of Excreted Contrast Media. (Neophyllin-Groups)

Concentration x (%)	3.5	4.5	5.5	6.5	7.5
Grade of Sharpness y (+)	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0
0+	27		3	5	9
1+	10		3	7	13
2+	3			5	5
3+				1	2

$$\bar{x}=5.71 (\%)$$

$$\bar{y}=0.73 (+)$$

$$\sigma_x=1.780 (\%)$$

$$\sigma_y=0.818 (+)$$

$$r=+0.361$$

$$\eta^2_{yx}=0.151$$

$$\{F_s=3.91 > F_{4,80}(0.01)=3.56 > F_{4,88}(0.01)\}$$

$$\text{Relation between } x \text{ and } y. y=0.36x-1.33$$

表5, bは造影剤排泄濃度と鮮明度との相関表である。 $r=+0.361$ を算出し、 $\eta^2_{yx}=0.151$ について相関関係の有意性を検定してみると、1%以下の危険率でこれを肯定出来る。更に回帰の直線性を吟味したところ、これを否定出来ない。そして両事象間の関係は $y=0.36x-1.33$ で示される。

ここに示された相関関係も静注法の Neophyllin 非

Table 5, c. Correlation between Grades of Sharpness of Pyelograms and Excreted Amounts of Contrast Media. (Neophyllin-Groups)

Excreted Amount x (g)	0.55	0.70	0.85	1.00	1.15	1.30
Grade of Sharpness y (+)	0.69	0.84	0.99	1.14	1.29	1.44
0+	5	14	5	11	6	3
1+	11	6	1	12		1
2+	2	3		7		2
3+		1				

$$\bar{x}=0.92 (\text{g})$$

$$\bar{y}=0.69 (+)$$

$$\sigma_x=0.236 (\text{g})$$

$$\sigma_y=0.762 (+)$$

$$r=-0.037$$

$$\eta^2_{yx}=0.112$$

$$\{F_s=2.12 < F_{5,80}(0.05)=2.30 < F_{5,84}(0.05)\}$$

併用群のそれに相当し、その併用群とは相反する。その解釈はさきにべたところをそのまま適用すればよい。

次に表5, cは鮮明度と造影剤排泄量との相関表である。 $r=-0.037$ は極めて小さい値であり、 $\eta^2_{yx}=0.112$ も検定の結果、有意とは云えない。即ち鮮明度と造影剤排泄量とは有意の相関関係をもたない。これまた、静注法の Non-Neophyllin 群に相当し、その併用群と相反する結果である。

以上を通覧して明らかな如く皮下注射法では Neophyllin 併用群の特異的な性格が認められず、さきに詳述した静注法の Non-Neophyllin 群と同じ様な態度を示している反面、皮下注射法の Non-Neophyllin 群は造影剤排泄量と鮮明度との間に正の相関関係を示しており、造影剤の吸収排泄の過程を考察する上に極めて興味深い問題を提示している。

iv) 尿管像：図6, dに示したように、左尿管は Atropine 群を除いて略々十分に造影している。しかし右尿管像は Pilocarpine+Neophyllin 群以外では造影不十分である。

尿管像鮮明度の経時的変化は尿流下の状態を反映し得るものとして興味を持たれるのであるがすでに尿量に関する項で説明を試みた。

v) 膀胱像：一般に静注法に比べて鮮明度は低い。膀胱像鮮明度はその面積と陰影濃度とによつて定めたとであるが、これを左右する最も大きい因子は尿量である。尿量の増大は陰影面積を増加するばかりか厚さを増して陰影濃度をも高めるからである。また膀胱壁の緊張が低下した場合にも面積が大きくなり鮮明度は大きいという結果になる。

これらの点を考慮すると Atropine+Neophyllin 群の値が特に大きいことが理解されよう。

vi) 尿路X線像鮮明度の総合評価：造影剤皮下注射法によつて診断に利用出来る尿路X線像を高い頻度で得られるかどうかという点は本実験における重要な課題の1つである。そしてここに併用した自律神経系薬剤がその目的に適うものであるとした場合、果してそこに得られたX線写真の診断上の価値が静注法によるものと比肩し得るか否かという第二の問題がある。

そこで筆者は各実験群毎の総合評価値を用いてそのX線写真の価値を比較し、更にそれらを同種の薬剤を併用しておこなつた静注法の成績と比較検討してみた。

その方法は前編に詳述してあるが、Ⅱ, Ⅲのものを診断上の価値あるものと定め、各実験群においてそれらが占める割合を百分率で表わしたうえ、百分率の比



Table 6. Per-Centage of Good Roentgenograms.

Experimental Group	Per-Centage in Subcutaneous Urography %	Per-Centage in Intravenous Urography %
Control	0.0	0.0
Atropine	0.0	25.0
Pilocarpine	0.0	60.0
Mecholyl	0.0	44.4
Neophyllin	0.0	33.3
Atropine+Neophyllin	0.0	50.0
Pilocarpine+Neophyllin	75.0	—
Mecholyl+Neophyllin	80.0	—

Table 7. Comparison of Synthesized Estimations among Some Remarkable Experimental Groups.

Compared Groups A and B	$\chi^2$	Pr. ( $\chi^2 > \chi^2_0$ ) %	Conclusion
(A) Control..... (subcutaneous)			
(B) Pilocarpine+Neophyllin	4.8	$2 < P < 5$	$A < B^*$
Mecholyl+Neophyllin	4.8	$2 < P < 5$	$A < B$
Pilocarpine... (intravenous)			
Pilocarpine+Neophyllin	0.282	$50 < P < 70$	$A \doteq B$
Mecholyl..... (intravenous)			
Mecholyl+Neophyllin	1.664	$P \doteq 20$	$A \doteq B$

\* ..... A is the per-centage of roentgenograms with diagnostic value in Group A, and B is that in Group. B.

較検定方法に従つて吟味した。

さて、表1及び前編の表2から各実験群の成績をまとめると表6の通りである。皮下注射法では Pilocarpine と Mecholyl を夫々 Neophyllin に併用した実験群のみが診断上の価値のあるX線写真を得ている。

これらの成績を著明な実験群の間で比較すると表7の結果を得た。 $\chi^2 > \chi^2_0$  となる確率が小さい程、成績の間に差があることを厳密に確認出来るわけであるので、Pilocarpine+Neophyllin 群及び Mecholyl+Neophyllin 群は対照群と明確な差を以て優れていると結論される。一方、これらを静注法の場合の同種薬剤併用群（但し静注法では Neophyllin を併用していない）の成績と比較した結果はいずれも有意の差がないことを証明する。即ち、皮下注射法のこれら2群は静注法で良好な成績を示したそれら2群に匹敵するものであると結論される。

小括：造影剤皮下注射法では一般に尿路X線像鮮明度は低い。しかし Pilocarpine 又は Mecholyl を Neophyllin に併用するときは静注法での最高の成績

にも比肩し得る結果を期待出来る。

造影剤排泄状態と腎盂像鮮明度との相関関係は静注法の場合程には明確に把握し難いが、皮下注射法では Neophyllin の併用の有無にかかわらず、大体、静注法の Non-Neophyllin 群に相当する相関の様相を示した。

いま、この結果に基づいて考察するならば尿量の時間的変動の推論に利用した左腎盂像鮮明度と尿量との関係は Neophyllin 併用群の場合一部修正されるべきであろう。ただ、造影剤血中濃度が最高値に達する30～60分において腎盂内尿貯溜の傾向は否定出来ず、従つてこの時点における尿量が腎盂像鮮明度と正の相関関係を示すこともあり得ると云えよう。即ち、ここにおこなつた腎盂像鮮明度と造影剤排泄状態との関連性の検討は夫々の平均、60分間についてのことにすぎない。

第2節：実験Ⅱ。薬剤による副交感神経遮断下における PILOCARPINE, MECHOLYL の併用と静脈内性尿路撮影像

**A項：実験方法**

家兎の選択、造影剤の種類と用量、用法等はいずれも前編の静注法に述べたところに従った。

併用薬剤として Pilocarpine と Mecholyl を夫々 T. F. と共に用いている。

各薬剤投与の時間的關係並びに投与量は次の通りである。

即ち絶食20時間後の家兎に T. F. 0.15ml を筋注し、20分を経た後 Methacholine chloride 1mg/kg, 又は Pilocarpine hydrochloride 2mg/kg を反対側上腿内側筋内に注射し、直ちに 76% Urografin 5ml を耳静脈内に投与した。造影剤排泄濃度測定には5～13%の標準列を用いた。

**B項：実験成績**

実験成績の吟味にあたっては特に造影剤排泄濃度、腎盂像鮮明度及びその形態に注目し、前編の Pilocarpine, Mecholyl 2群の結果との比較に重点をおいた。

**1) 実験群別の成績**

a) Pilocarpine+T.F. 群：その成績は表8, a, 図7, aに示されている。

家兎8羽(雌3, 雄5)を用いて10例の実験をおこなった。体重は1.2～1.8kg, 平均1.5kgであつた。これらの家兎はすべて次に述べる Mecholyl+T. F. 群にも用いられており、両実験群の成績に家兎の個体差による誤差が生じないように心掛けた。家兎名はA～Hの記号によつて示されているが前編の静注法及び本編の実験Iに用いられた同名の家兎とは全く別の個体である。

さて、尿量は15～34ml, 平均22.0mlを示し前編の Pilocarpine 群に比べて平均値で約26%増加している。また尿量の標準偏差  $\sigma=5.23$  に示されるように実験例毎の値にかなり大きい変動が認められる。

造影剤排泄濃度は6.0～10.0%, 平均7.85%を示し Pilocarpine 群より低い。これは重要な所見であるので後述する。

造影剤排泄量は0.90～2.40g, 平均1.73gを算出しかなり大きい。平均値のみをみれば、前編の対照, Pilocarpine 及びT. F. のどの群よりも大きい。即ちT. F. の併用によつて排泄濃度は低下するが尿量が増加してこれに伴う造影剤排泄を促進するものである。この点に関しても後に詳述する。

さて、尿路X線像鮮明度は次のようであつた。

腎実質像：第3例(A)が3分で両側2～3+を示したが一般に鮮明度は高くない。平均値をみると右0.8→0.7→0.2+, 左0.9→0.3→0.5+であるから Pilocarpine 群の成績, 右0.9→1.2→0.4+, 左1.3

→1.0→0.5+に比較して明らかに低く, T. F. 群の値が右0.6→0.8→0.4+, 左0.6→0.8→0.6+であつたのと略々同等である。

その経時的推移は個々の実験例についてみると不規則ではあるが造影剤投与初期に高い値を示す傾向が窺われる。

腎盂副隆起像：第5例(C)の右側が15分において2+を示すが他の例では全く造影を認めない。一方, Pilocarpine 群では平均値によつてみると右0.9→1.2→0.4+, 左1.3→1.0→0.5+を示し静注法の各実験群の中でも Atropine+Neophyllin 群に次ぐものであつた。また, T. F. 群でも右0.6→0.8→0.4+, 左0.6→0.8→0.6+と中等度の成績を示している。これらは著しい腎盂内尿貯溜の傾向を意味するものとして注目され, Pilocarpine, Atropine+Neophyllin 及びT. F. 各群の腎盂像鮮明度改善の主要な原因であるとした。従つて本実験ではそれらに比較して殆んど尿貯溜は生じないと結論される。

腎盂像：第4例(D)の左腎盂が3分で2+程度の造影を示しているが満足な腎盂像を得た例は他にみられない。平均値をみると右側最高値0.3+, 左側でも0.6+といずれも観察可能の限界以下であり, Pilocarpine 群の場合の夫々の値1.4+, 1.9+と比較すると明らかに鮮明度の低下を認めることが出来る。また, T. F. 群の値0.8+, 0.9+よりも劣り, 更に静注法対照群の値をみると0.4+, 0.8+であるのでこれと略々同等, 或いは若干それを下回る値であると云える。即ち, Pilocarpine, T. F. 併用の場合は腎盂尿管に対する両薬剤の作用が全く相殺されているとみなされる。そしてこの事実によつてさきに述べた推論, 即ち, Pilocarpine による尿貯溜は腎盂尿管の筋緊張異常亢進に因るものであり, T. F. の効果はその弛緩に基くとしたことに一つの根拠を与えることが出来る。

尿管像：第4, 5及び10の各例では左側において早期に殆んど全長に及ぶ造影を認めた。しかしながら全般的にみると, 殊に右側では造影不良であつて平均値の最高は, 右0.5+, 左1.3+であつて Pilocarpine 群で夫々0.9+, 1.8+, T. F. 群で0.8+, 1.5+を示したのに比べると幾分低下している。前編の各実験群の成績を通覧すると, 造影剤排泄濃度の比較的低い Atropine, Buscopan+Neophyllin, Neophyllin 及び Adrenalin 等の各群と略々同等の鮮明度であると云えよう。

してみると本実験群の成績には Pilocarpine, T. F. らの尿管運動に対する作用が消失したという理由の他

Table 8. Results in Intravenous Excretory Urographies under a Condition

Table 8, a. Results in Pilocarpine-Group.

Experimental Group	Name of Rabbit	Sex of Rabbit	Body Weight kg	Urinary Quantity during Experiment (for 30min.) ml.	Concentration of Excreted Contrast Medium %	Excreted Amount of Contrast Medium (for 30min.) g	Sharpness of Contrasted					
							Renal Parenchyma			Renal Pelvic Processes		
							3min. 15min. 30min.			3min. 15min. 30min.		
							R	L	R	L	R	L
PILOCARPINE+TRIOMIN-FINALIN	1E	♂	1.8	25	6.5	1.63	-	-	+	-	-	+
	2F	♂	1.7	19	9.5	1.81	2+	+	+	-	-	-
	3A	♀	1.4	21	8.0	1.68	2+	3+	+	-	-	-
	4D	♀	1.4	24	10.0	2.40	-	2+	+	+	-	+
	5C	♂	1.2	15	7.0	1.05	2+	+	+	+	-	-
	6B	♀	1.5	20	9.0	1.80	-	-	-	-	-	+
	7H	♂	1.5	15	6.0	0.90	-	+	+	+	+	+
	8D	♀	1.5	24	7.0	1.68	-	+	-	-	-	-
	9F	♂	1.4	34	7.0	2.38	2+	-	-	-	-	+
	10E	♂	1.7	23	8.5	1.96	-	-	+	-	+	-
	Average		1.5	22.0	7.9	1.73	0.8+	0.9+	0.7+	0.3+	0.2+	0.5+

Table 8, b. Results in Mecholyl-Group.

MECHOLYL+TRIOMIN-FINALIN	1G	♂	1.4	14	13.0	1.82	+	2+	+	-	+	2+
	2F	♂	1.5	14	11.5	1.61	-	+	+	-	2+	-
	3H	♂	1.6	7	16.5	1.16	-	-	+	+	-	+
	4E	♂	1.6	19	10.0	1.90	+	+	+	-	2+	-
	5G	♂	1.3	12	10.5	1.26	2+	2+	+	+	-	+
	6F	♂	1.4	15	12.5	1.88	+	-	+	-	2+	+
	7A	♀	1.6	14	11.5	1.61	-	+	2+	+	+	+
	8B	♀	1.5	12	14.0	1.68	-	+	-	-	+	-
	9C	♂	1.4	12	12.0	1.44	+	2+	+	2+	2+	+
	10D	♀	1.6	12	13.0	1.56	+	2+	+	2+	-	+
	Average		1.5	13.1	12.5	1.59	0.7+	1.2+	1.0+	0.7+	1.1+	0.8+

## X-ray

Roentgenogram												Salivation	Remarks				
Renal Pelvis						Ureter								Urinary Bladder			Synthesized Estimation
3min. 15min. 30min.						3min. 15min. 30min.								3min. 15min. 30min.			
R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L						
-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	2+ 3+	+	-	Remarkably reduced sharpness of pyelograms. Lower concentrations of excreted contrast medium.	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	2+ 3+	+	+		
-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	2+ 2+	+	-		
-	2+	+	+	-	2+	-	3+	+	+	-	+	+	3+ 3+	++	-		
+	+	-	+	-	+	+	3+	+	+	-	+	-	2+ 2+	+	-		
-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	2+ 2+	+	+		
-	-	-	-	-	+	-	2+	-	+	+	+	+	2+ 2+	+	-		
-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	2+ 3+	+	-		
+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	3+ 3+	+	-		
-	+	+	+	+	-	-	3+	+	3+	+	2+	-	2+ 3+	+	-		
0.2+	0.5+	0.3+	0.4+	0.1+	0.6+	0.3+	1.3+	0.5+	0.9+	0.4+	1.0+	0.7+	2.2+	2.6+			

-	+	2+	+	-	+	-	+	-	2+	-	+	2+	2+	3+	+	÷	Nearly equal grades of sharpness of those in previously reported Mecholyt-group. Scarcely changed values of concentrations of excreted contrast medium.
-	+	+	-	-	+	-	2+	-	+	+	+	+	2+	2+	+	÷	
-	2+	-	3+	-	2+	-	+	+	+	+	+	-	+	2+	+	÷	
-	+	-	+	+	+	-	2+	2+	+	+	+	+	2+	3+	+	-	
+	+	-	+	-	2+	-	+	-	+	-	2+	+	2+	2+	++	+	
-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	2+	2+	+	≠	
-	-	+	2+	-	3+	-	+	+	2+	+	3+	-	+	2+	++	+	
-	-	-	+	+	-	-	-	+	2+	+	-	+	2+	2+	+	≠	
+	2+	+	2+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	2+	2+	++	≠	
2+	2+	+	3+	-	2+	+	2+	2+	2+	-	+	+	2+	2+	+++	÷	
0.4+	1.0+	0.7+	1.5+	0.3+	1.3+	0.3+	1.1+	0.9+	1.4+	0.7+	1.2+	0.9+	1.8+	2.2+			

に造影剤排泄濃度の低下がいま一つの原因となつていとみなされる。

膀胱像：膀胱像鮮明度と造影剤排泄状態との関係は必ずしも明確ではない。例えば第7例(H)では尿量、排泄濃度共に最低であるが3分ですでに陰影を示し、これに反して第2例(F)では高い排泄濃度と中等量の尿量を示したにも拘らず3分で造影を認めない。これらの矛盾は恐らく造影剤排泄状態が時間的に変動しているためであろう。とは云うもののその動態を腎実質像、腎盂像などの鮮明度の変化から推論することはこの場合容易ではなく、殊に併用薬剤の種類が複数であるときには極めて困難である。唯、30分に示されている最高鮮明度は殆んど尿量の多寡によつて決定されていると云つてよい。

尿路X線像総合評価：2+を示したものは唯1例、即ち10%にしかすぎない。この成績はPilocarpine, T. F. のいずれの群より不良であると思われる。この問題については次のMecholyl+T. F. 群等と共に吟味したい。

腎盂尿管像の形態について：

前編に述べた通りPilocarpine 群では腎盂像は内腔狭小、弓窿部まで造影して百合の花状を呈し、尿管像は細く直線的で屢々その全長が造影するか、或いは腎盂に続く短い部分が膨大してその造影部断端は極めて鮮鋭であつた(図8参照)。T. F. 併用群ではどうか。

本実験群では腎盂像鮮明度が著しく低いので形態の観察は容易でない。第4例のみが左腎盂像2+を示し、陰影濃度は低いけれども腎盂の全貌を現している。これによつてみると腎盂内腔は広く、弓窿部に続く部分も巾が広い。

尿管像は第4, 5, 7及び10の各例でよく観察されるが鋭い断端を示すものはなく、次第に太さを減じて末端に至っている。たま、尿管の全長が造影する場合にも内腔は狭くなく、多分に屈曲を示すが、唯、第10例のみは直線的やや細長な形態を示した。これらの形態上の所見は対照群, T. F. 群の場合に一致するものである(図9参照)。

従つてPilocarpine による異常な腎盂尿管筋緊張亢進はT. F. によつて阻止されると推定される。

小括：Pilocarpine 群に比較して本群では造影剤排泄濃度の低下がみられるが尿量は増加しその排泄量はむしろ増大する。

尿路X線像、殊に腎盂像鮮明度は著しく低下する。

b) Mecholyl+T. F. 群：本群の実験成績は表8, b, 図7・b, に示した通りである。

家兎8羽(雌3, 雄5)によつて10例の実験をおこなつた。体重は1.3~1.6kg, 平均1.5kgであつた。これらの家兎はGを除いて前記Pilocarpine+T. F. 群と共通である。

尿量は7~19ml, 平均13.1mlと計測された。この値は前編Mecholyl 群の平均値9.6mlに比較して36.5%の増加であるが、静注法の対照群の尿量、平均15.8mlよりもなお少い。実験例の個体差については $\sigma=2.87$ を算出し、Pilocarpine+T. F. 群よりも尿量、その標準偏差共に著しく小さい。

造影剤排泄濃度は10.0~16.5%, 平均12.45%を示し、極めて高い。この点については後に吟味する。

排泄量をみると1.16~1.88g, 平均1.59gであつてMecholyl 群の平均値1.22gより30.3%増加している。即ち尿量増加と略々平行している。

尿路X線像鮮明度について述べよう。

腎実質像：第3例(H), 第8例(B)以外は両側或いは片側において2+の造影を示し、一般的にみて鮮明度は低くない。平均値をみると右0.7→1.0→1.1+, 左1.2→0.7→0.8+であつて、その単独投与群の成績、右0.5→0.7→1.1+, 左1.4→0.9→0.6+と同等であるとみなされる。そしてこれらの値はT. F. 単独投与群のそれよりも大である。即ちMecholylはT. F. の併用によつても腎実質像造影に対する効果を阻止されない。

腎盂副隆起像：第7例(A), 第10例(D)の左側が夫々30分, 15分で2~3+を示したが一般的に云つて殆んど造影は認められず平均値は、右0→0.1→0+, 左0.1→0.2→0.5+である。単独投与群では右0.1→0.1→0+, 左0.1→0.3→0.8+であるので両者は殆んど同じ程度であるとは云え、MecholylではT. F. の併用の有無にかかわらず、さしたる腎盂内尿貯溜を生じないもののようである。T. F. 単独投与群の値と比較すると若干劣るので本実験群ではMecholylがT. F. の作用を阻止するという結果を示しているとみてよい。

腎盂像：第4例(E), 第6例(F)及び第8例以外は左側で2+を示し、特に第10例(D)では両側2+以上の造影を認めた。平均値をみると右0.4→0.7→0.3+, 左1.0→1.5→1.3+であり、その単独投与群の成績、右0.2→0.6→0.9+, 左1.2→0.8→1.4+と比較すると右側ではやや劣るが略々同程度の鮮明度であると云つて差支えないであろう。

即ちMecholylはT. F. 併用によつて腎盂像鮮明度に対する効果を殆んど左右されない。

尿管像：第4例と第10例は両側2+の造影を示して

いるが一般に右側の造影は不十分である。平均値をみると右 0.3→0.9→0.7+, 左 1.1→1.4→1.2+ であつて Mecholy1 群の成績, 右 0.7→0.9→0.8+, 左 1.4→1.4→1.1+ と比較してやや低い。しかしその経時的変化は殆んど同一である。

膀胱像: 尿量の少いことを反映して30分での鮮明度が低く, 3+ を示したものは第1及び4の2例にすぎない。平均値は, 0.9→1.8→2.2+ であるが, その単独投与群の値 0.4→1.3→2.3+ と比べると本群の方が時間的に早く造影を示すと云えるが最高値は殆んど変らない。

尿路X線像総合評価: 第5, 7, 9及び10の各例でⅡ〜Ⅲと判定された。他はすべて+である。即ち40%において診断上価値のある鮮明なX線写真が得られたわけである。

尿路X線像の形態: Mecholy1 群では Pilocarpine 群と全く同じ腎盂尿管像の形態的特徴がみられた。ところで本実験群では腎盂尿管像がかなり鮮明であり, 第4, 6及び8の各例を除けば十分, その形態を観察出来るのであるがいずれも単純な三角形であつて前述した特徴はみうけられない。尿管像もその形態的特徴を失つている。従つて, T. F. 併用によつて Mecholy1 が腎盂尿管の筋緊張乃至その運動に及ぼす影響は著明に阻止されたと云わなければならない。

小括: Mecholy1 群と比較して造影剤排泄濃度, 尿路X線像鮮明度はいずれも変化をみない。しかし尿量が若干増加し, 腎盂尿管の形態には Mecholy1 特有の所見を認められなかつた。

## 2) 実験Ⅱの総括.

### a) 造影剤排泄状態について

実験Ⅱにおいて最も重要な研究目的は副交感神経遮断下にあつて Mecholy1 と Pilocarpine との間に造影剤排泄状態に対する影響に相違があるかどうかという点にある。即ち第1編において両者は程度の差こそあれいずれも造影剤排泄濃度を高める効果があり, しかも前者は著しい利尿抑制効果がこれに伴い, 後者では尿量不変又はむしろ若干の増加傾向を示すことを指摘した。そして筆者はこの点に着目して生化学的な観点からこれら2剤の造影剤排泄にあずかる作用機序の説明を試みたのであつた。

さて, ここで尿量, 排泄濃度及び排泄量の3者について実験群毎の比較検討を必要とするのであるが, その実験群としては実験Ⅱの2群の他, 前編に記載した静注法の対照群, Pilocarpine, Mecholy1 の単独投与群及びT. F. の4群をとりあげなければ十分と云えない。その方法はすでに再三用いて来た平均値の差の

検定法によつた。但し,  $\sigma_A \approx \sigma_B$  でしかも  $N_A \approx N_B$  の場合に今回は遭遇するのであるがこれには前述の方法を適用出来ないので, 若干の説明をしておこう。

まず,

$$t = \frac{U_A^2 t_A / N_A + U_B^2 t_B / N_B}{U_A^2 / N_A + U_B^2 / N_B} \text{ を計算しこの値を } \frac{(\bar{x} - \bar{y})}{\sqrt{U_A^2 / N_A + U_B^2 / N_B}} \text{ の値と比較し, 後者が}$$

前者よりも大であれば定められた危険率以下で  $\bar{x} \approx \bar{y}$  を結論出来る。但し,  $N_A, N_B$  はA群, B群の実験例数,  $t_A, t_B$  は夫々

$$t_A^2 = F_{N_A-1}^1(\text{Pr.}), \quad t_B^2 = F_{N_B-1}^1(\text{Pr.})$$

によつて与えられる。Pr. は予め定める危険率で, ここでは0.01又は0.05, 即ち1%又は5%を用いている。 $U_A^2, U_B^2$  は前編に述べた通りの数値である。

ところで  $\bar{x} \approx \bar{y}$  が結論出来るときは平均値の大小によつて  $\bar{x} > \bar{y}$  又は  $\bar{x} < \bar{y}$  が判断出来る。そして  $\bar{x} \approx \bar{y}$  が結論出来ないときは  $\bar{x} \approx \bar{y}$  とするのであるが一般に推計学の常識に従つて5%を危険率の限界とした。但し, 5~20%の危険率がみこまれる場合にも諸般の資料からみて差を肯定した例がある。これについてはそのところで述べることにする。

i) 尿量: 上記の各実験群の間では15組の比較が出来, それらの計算結果は表9に示されている。表中のPr. は云うまでもなく差を肯定する場合の危険率である。

これは以下の各表共通である。

表を通覧して明らかな如く, Mecholy1 単独投与群はいずれの実験群と比較された場合にも極めて明確な差を証明する。即ち利尿抑制は疑うべくもない。しかしながらこれにT. F. を併用した場合はControl, Pilocarpine 単独投与群とは有意の差がなくなり, Mecholy1 単独群より明らかに尿量を増加している。しかしこれすらもPilocarpine+T. F. 群, T. F. 群と比較するとなお尿量が少いと結論出来る。

一方, Pilocarpine 群とそのT. F. 併用群では平均値が夫々17.3ml, 22.0mlであつたが, この差を認めるとすると5~10%の危険率が伴う。これは十分精確を期そうとする場合には認めてはならないことを意味している。しかし差がないとすることは90~95%の危険率を伴うことになる。

そこで筆者はPilocarpine にT. F. を併用するときは尿量増加の傾向を示すと結論したい。

さて, ここに述べたMecholy1 とPilocarpine の尿量に対する影響は質的には同じであるがその程度において相違することを意味している。即ち両者共尿量を減少させ, T. F. によつてその効果が減退乃至消失

Table 9. Comparison of Urinary Quantities among Various Experimental Groups.  
(Intravenous Urographies)

Compared Groups A and B		$t, t'$ or $F_s^*$	Probability of danger in accepting the difference %	Conclusion
(A)	(B)			
Control.....	Pilocarpine	$t=0.435$	$60 < P < 70$	$A \doteq B$
	Mecholyl	$t'=2.76$	$1 < P < 5$	$A > B$
	T. F.	$t=0.62$	$50 < P < 60$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+T. F.	$t=1.97$	$5 < P < 10$	$A \doteq B$
	Mecholyl+T. F.	$t=1.16$	$20 < P < 30$	$A \doteq B$
Pilocarpine...	Mecholyl	$t'=3.25$	$P < 1$	$A > B$
	T. F.	$t=0.08$	$90 < P < 100$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+T. F.	$t=1.77$	$5 < P < 10$	$A < B^{***}$
	Mecholyl+T. F.	$F_s=3.55$	$5 < P$	$A \doteq B$
Mecholyl.....	T. F.	$t'=3.48$	$P < 1$	$A < B$
	Pilocarpine+T. F.	$t'=3.59$	$P < 1$	$A < B$
	Mecholyl+T. F.	$t=2.88$	$1 < P < 2$	$A < B$
T. F.....	Pilocarpine+T. F.	$t=1.73$	$10 < P < 20$	$A \doteq B$
	Mecholyl+T. F.	$t=2.31$	$2 < P < 5$	$A > B$
Pilocarpine+T. F.....Mecholyl+T. F.		$F_s=8.86$	$1 < P < 5$	$A > B$

\* .....If  $\sigma_A = \sigma_B$ ,  $t = (\bar{x} - \bar{y})\omega^{-1} \left( \frac{1}{N_A} + \frac{1}{N_B} \right)^{-1/2}$

If  $\sigma_A \neq \sigma_B$  and  $N_A = N_B$ ,  $F_s = (\bar{x} - \bar{y})^2 \omega^{-2} \left( \frac{1}{N_A} + \frac{1}{N_B} \right)^{-1}$

If  $\sigma_A \neq \sigma_B$  and  $N_A \neq N_B$ ,  $t' = (u_A^2 t_A / N_A + u_B^2 t_B / N_B) \left( \frac{u_A^2}{N_A} + \frac{u_B^2}{N_A} \right)^{-1}$

$(t_A^2 = F_{N_A-1}^1(\text{Pr.}) \quad t_B^2 = F_{N_B-1}^1(\text{Pr.}))$

\*\* .....The conclusion may be acceptable, although the difference between A and B is not sufficiently conspicuous.

している。しかし Mecholyl はこの場合にも Pilocarpine+T. F. 群や T. F. 群より尿量が少い。換言すれば T. F. 作用下にもなおかつ、利尿抑制作用を示していると言える。この事実から次の結論が導かれる。

Pilocarpine は副交感神経機能低下の状態において全く利尿抑制効果を失う。これは後述する尿管像の形態、腎盂鮮明度の変化などと併せ考察するとき、腎盂尿管の異常緊張亢進が除去される結果、糸球体濾過が正常に復するためであると結論される。これに対して Mecholyl は同様に腎盂尿管の緊張緩和によつて水分の糸球体濾過は増えるが、後述する造影剤排泄濃度から示唆される通り造影剤に対する Tm の増大に基づく造影剤利尿阻止効果を依然發揮するために前者程には尿量を増加しない。

ii) 造影剤排泄濃度：尿量の場合と同じく15組の比較が同様の方法でおこなわれた。但し Pilocarpine 群では第1編の表2, cにみるように第9例(Z)が3.5%と異常に低い値を示しているのをこれを除外した。前編で述べたようにZは病的腎機能不全状態にあつたとみなされるからである。

さて、表10に計算結果を示した。

一見して明らかな如く、Mecholyl 群及びその T. F. 併用群は危険率1%或いは0.1%以下で他群の成績との間に差を認めることが出来る。従つて Mecholyl は正常状態では勿論、副交感神経遮断下にも造影剤排泄濃度を著明に高めると結論出来る。

次に Pilocarpine 群について検討してみると、定められた危険率以下では対照群との間に差を認めることは出来ない。しかしながら対照群の平均値7.2%と

Table 10. Comparison of Concentration of Excreted Contrast Medium among Various Experimental Groups. (Intravenous Urographies)

Compared Groups A and B		$t$	Pr. ( $ t  > t_0$ ) %	Conclusion
(A)	(B)			
Control.....	Pilocarpine	1.55	10 $< P < 20$	$A < B^?*$
	Mecholyl	4.61	$P < 0.1$	$A < B$
	T. F.	0.08	90 $< P < 100$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+T. F.	0.87	30 $< P < 40$	$A \doteq B$
Pilocarpine...	Mecholyl+T. F.	5.37	$P < 0.1$	$A < B$
	Mecholyl	3.69	$0.1 < P < 1$	$A < B$
	T. F.	1.05	30 $< P < 40$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+T. F.	1.38	10 $< P < 20$	$A > B^?*$
Mecholyl.....	Mecholyl+T. F.	3.23	$0.1 < P < 1$	$A < B$
	T. F.	4.39	$P < 0.1$	$A > B$
	Pilocarpine+T. F.	5.19	$P < 0.1$	$A > B$
T. F. ....	Mecholyl+T. F.	0.29	80 $< P < 90$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+T. F.	0.56	50 $< P < 60$	$A \doteq B$
Pilocarpine+T. F. .... Mecholyl+T. F.		5.19	$P < 0.1$	$A < B$
		3.98	$P < 0.1$	$A < B$

\* .....The conclusion may be acceptable, although the difference between A and B is not sufficiently conspicuous.

Table 11. Comparison of Excreted Amounts of Contrast Medium among Some Important Groups. (Intravenous Urographies)

Compared Groups A and B		$t$ or $F_s$	Probability %	Conclusion
(A)	(B)			
Control.....	Pilocarpine	1.40	10 $< P < 20$	$A \doteq B$
	Mecholyl	1.25	20 $< P < 30$	$A \doteq B$
	Pilocarpine+T. F.	2.68	1 $< P < 2$	$A < B$
	Mecholyl+T. F.	2.74	1 $< P < 2$	$A < B$
T. F. ....	Pilocarpine+T. F.	2.09	5 $< P < 10$	$A \doteq B$
Pilocarpine.....	Pilocarpine+T. F.	1.58	10 $< P < 20$	$A \doteq B$
Mecholyl.....	Mecholyl+T. F.	3.59	$0.1 < P < 1$	$A < B$
Pilocarpine+T. F. .... Mecholyl+T. F.*		$F_s = 0.80 \begin{matrix} (N_A \\ = N_B, \sigma_A \neq \sigma_B) \end{matrix}$	5 $< P$	$A \doteq B$

\* Excepting this case,  $t$  is calculated in all other cases.

Pilocarpine 群の平均値 9.2% とを果して同等と結論してよいであろうか。このような問題は推計学そのものに対する批判とかその適用の限界を提示するのであつて、少数例による実験成績の検討に際して屢々遭遇

する。従つて研究者は常に示された数値にのみこだわることなく、成績の吟味に当らねばならない。ところでここに示された危険率は 5~10% である。差を認めればその信頼度は 90~95% である。見方によつては



かなり高い値である。そこで筆者は次のように結論する。即ち *Pilocarpine* は造影剤排泄濃度を高める傾向を示す。

更に *Pilocarpine* に T.F. を併用した場合を *Pilocarpine* 群と比較する場合も同様である。即ち単独と併用群の値9.2%は T. F. 併用群の値7.9%よりも信頼度90~95%で高いと考えられる。換言すれば副交感神経遮断下では *Pilocarpine* による排泄濃度亢進作用は現れない。後者の値は対照群の値7.2%と殆んど一致する。

以上の如く *Mecholyl* と *Pilocarpine* は副交感神経遮断剤投与下において著明な相違を示した。この所見は尿細管分泌機能に関する神経支配を論じる上に極めて重要であるから考按の節で検討したい。

iii) 造影剤排泄量：表11に主要な実験群相互の比較検定の結果を示した。

まず *Pilocarpine* 群をみよう。前編において本群は平均値1.42 gを示し、対照群の値1.07 gより大きいと判断したのであるが検定の結果危険率は10~20%に達するので両者の間に差があるとは認め難い。即ち *Pilocarpine* は造影剤排泄濃度を高めることは出来るが排泄量そのものを増加するとは云い切れない。この知見からするとその排泄濃度上昇作用は専ら尿量減少に伴う二次的な結果にすぎないとも考えられる。同様のことは *Mecholyl* 群と対照群との比較においても考えられる。若しこの現象のみによつて結論するとすれば尿細管分泌の神経支配はむしろ否定されなければならない。ところがこれら2群の排泄量と夫々に T. F. を併用した実験群のそれとを比較するとそのような結論が妥当でないことを認めねばならない。

即ち表にみる如く *Pilocarpine*+T. F. 群では排泄量に殆んど変化がないが、*Mecholyl*+T. F. 群では明らかに増加を示す。この事實は *Choline* 作動性神経による尿細管分泌支配の存在を認めたうえ、*Pilocarpine* はこの神経を介して排泄促進効果を示し、*Mecholyl* はその神経支配とは無関係に直接尿細管細胞に働いてこれを促進すると考えることによつて始めて理解される。即ち T. F. によつて腎盂尿管の緊張が正常化されて利尿抑制が除去され、尿量増加をみるのであるが、この際 *Mecholyl* は依然尿細管細胞に働いて高濃度を維持したまま造影剤を排泄するので排泄量は著しく増す、しかし *Pilocarpine* では T. F. によつて同時に尿細管分泌神経が遮断されているのではや造影剤を高濃度に排泄出来ず、尿量増加に伴つて排泄濃度の低下を招き結局排泄量は増加しない。しかし後者の場合、利尿促進に伴う造影剤排泄促進が発現

する筈であり、実際に *Pilocarpine*+T. F. 群では *Pilocarpine* 群より僅かながら排泄量を増加している。結局、*Mecholyl* と *Pilocarpine* との相違点は尿量の変動に対して造影剤排泄濃度がどのように変化するかということによつて最も適確に判断され得ると云えよう。

さて、このようにして分泌神経の存在と、*Mecholyl*、*Pilocarpine* の作用機序の相違を明らかにしたのであるが、*Pilocarpine*+T. F. 群の排泄量を対照群のそれと比較すると確かに大きく、これは腎盂内圧の亢進を除去しさえすれば *Pilocarpine* でも排泄を促進することを示しており、利尿促進に伴う排泄増加（これは前編において *Neophyllin* 利尿に伴う造影剤排泄促進の機序として説明した）という説明で部分的には理解出来るが、なお上記の解釈に対して矛盾を感じざるを得ない。これらの現象の総てを一義的に説明し尽くすことは極めて困難である。そこで筆者はこの矛盾を T. F. の副交感神経遮断効果が尿細管分泌支配神経に対しては不完全であるとの解釈に基いて解明しておきたい。

#### b) 尿路X線像について

i) X線像鮮明度：尿路X線像の鮮明度は副交感神経刺激剤併用によつて著明に高まるのであるが、ここに副交感神経遮断剤を更に重ねて併用したときその程度に変化を生じるか否かはこれら薬剤によつてX線像の改善がもたらされるメカニズムを考察する上に重要な資料となる。即ち前編に述べた *Pilocarpine*、*Mecholyl* の作用機序の説明に一つの論拠を与えることが出来る筈である。

さて、鮮明度の比較は *Pilocarpine* 群とその T. F. 併用群、*Mecholyl* 群とその T. F. 併用群の間で夫々おこなわれるのであるがこれは既述の通りである。ここではその変化の様子が *Pilocarpine* 群と *Mecholyl* 群とでどのような相違を示すかという点についてのみ検討すればよい。

まず夫々の場合の変化を要約してみよう。

*Pilocarpine*+T. F. 群では腎実質像乃至尿管像のすべてが不鮮明化するが殊に腎実質、腎盂副隆起及び腎盂の鮮明度低下は甚だしい。

総合評価においても著明に劣化し、その結果は Control 群と選ぶところがない。

一方、*Mecholyl*+T. F. 群では腎実質像鮮明度は高く、T. F. 非併用時と変わらず、また、腎盂副隆起像はいずれの場合も造影度は極めて低い。そして腎盂尿管像も略々同程度の造影を示した。従つて総合評価においてもさしたる変化はなかなかなりよい成績を示し

た。

以上要するに Pilocarpine 群は T. F. 併用によって大きく影響され、全く X 線像改善効果を失うが、Mecholyl 群に対しては T. F. の作用効果が殆んど全く現れないと結論される。

これは誠に興味深い現象であるので第三章において考察を加えたい。

ii) 尿路 X 線像の形態 : Pilocarpine, Mecholyl 両群とも、前編に述べた形態上の特徴を T. F. 併用によって全く失い、その形態は対照群又は T. F. 群のそれに一致する (図 8, 9 参照)

即ち腎盂尿管の平滑筋 (正確には前編に述べた如く 1 個の合胞体をなすと考えられるのであるが) に対する作用効果は副交感神経遮断剤によって全く阻止されるもののようである。

c) 唾液腺分泌機能に対する影響について

前編で Pilocarpine, Mecholyl が投与されたとき種々の程度に唾液分泌機能亢進が認められること、そしてその程度が Pilocarpine の場合には腎盂像鮮明度と、そして Mecholyl では造影剤排泄濃度とよく正の相関関係の傾向を示すことを述べた。そしてこの所見を全身性自律神経系の状態と尿路のそれとを関連づけて観察する 1 つの指標として利用しようと提唱した。

実験 II では T. F. による副交感神経遮断効果がそれらの薬剤による唾液分泌亢進作用にどのように現れるかをみようと前回と同様の観察をおこないその程度を記録した。表 8, a, b の最終欄によつて結果を述べよう。

Pilocarpine の唾液腺刺激効果は T. F. によつて殆んど完全に阻止される。実は、副交感神経刺激による分泌抑制、反射性嘔吐の阻止等の作用が特に著明である故に T. F. は臨床上、胃カメラ検査時に利用されるのである。

他方、Mecholyl では T. F. 非併用時と本質的に唾液分泌の程度に差はなく、従つて T. F. による影響はないとみなして差支えない。

さて、この事実は Pilocarpine と Mecholyl とで作用の強さが異り、後者は前者より遙かに大きいという単なる量的な相違によるものであろうか。

この問題は T. F. による副交感神経遮断効果が完全なものであり、しかも薬剤相互の化学反応に基く効果の変化がないという場合には明確に否定され得る。しかし実際にはそれらの確証は得られないのであるから、筆者はここにそれらの条件が満されており、夫々の薬剤は固有の作用を示し得るという仮定の下に Pilocarpine と Mecholyl の相違を論じたい。即ち

両者は単に量的な相違を示したのではなく、質的な相違、つまり唾液腺に対する作用機序そのものが異ると考えるのである。ここに得られる結論は、Pilocarpine は副交感神経を介してその分泌を高め、Mecholyl は直接腺細胞に働いて分泌を亢進することである。同様の現象は尿細管の分泌機能に対しても現れると推論することの妥当性は第 1 編以来幾つかの実験と文献的考察によつて再三述べて来たところにより認容されよう。

ところでここに述べた結論は Mecholyl-Test と腎機能 (造影剤, PAH, PSP, Penicillin 等の排泄機能) との関連を論じる際に重要な問題を提示する。この点に関しては考按の節で論じることとする。

### 第三章：考 按

#### 第 1 節：腎盂撮影の手法特に造影剤皮下注射法に関して

泌尿器科疾患の科学的検索法は 1879 年, Nitze が実用性のある膀胱鏡を創製したことに始まると云つてよいのであるが、X 線がこの領域に利用されるようになったのはその発見の翌年、1880 年, Guyon<sup>2)</sup> が尿石症の診断をおこなつたのに始まる。これはまさに Nitze の膀胱鏡発明の翌年でもあつた。次いで膀胱造影法が試みられ Wulff (1904~05)<sup>3)</sup>, Voelcker & Lichtenberg (1905)<sup>4)</sup>, Pfahler (1919)<sup>5)</sup> らの研究業績が報告された。また、1910 年, Cunningham<sup>6)</sup> が尿道造影を試みて尿道狭窄症の診断に成功した。逆行性腎盂撮影法はこれらと相前後して Voelcker & Lichtenberg (1906)<sup>7)</sup> によつて創始され、ここに泌尿器科の診断法は単なる臨床像に基く印象によつてではなく、正確、且つ、秩序立つた体系によつてなされるに至つたのである。

ところが尿路の幾つかの病的状態、例えば高度の膀胱結核、膀胱腫瘍、前立腺肥大症或いは尿道狭窄等によつて尿管口が隠蔽されていたり、器具の挿入が不能の場合がかなり屢々経験されるのである。かかる場合の上部尿路の診断は極めて困難であつたので当時にあつては両側腎を手術的に露出したうえで患側腎を判定するというのが特に結核の場合には全く正当な方法であるとされていたという。ここに Swick (1929)<sup>8)</sup> によつて排泄性腎盂撮影法が成功し

たことは極めて意義の深いことであつた。そして其後多くの改善がなされ、広く普及するに至つたことはさきに第1編に述べた如くである。そこで本節では逆行性にも静脈内性にも腎盂撮影が施行不可能な場合の腎盂撮影法について文献的考察をおこなつてみたい。本編の実験Iはその中の一つ、造影剤皮下注射法を扱つたものであつた。

さてこれには大別して2つの方法がある。

即ち、経腰的直接的腎盂撮影法と、Uroparagrapy (Reabsorptionsurography) とである。

経腰的或いは経皮的腎盂撮影法は 稲田 教授ら<sup>9)</sup> がこれを創案し、1955年に公表したのであるが、同年 Casey & Goodwin<sup>10)</sup> らも時を同じうして報告をおこなっている。本法は殊に尿管狭窄が高度で著明な水腎状態にある場合、腰部の皮膚を経て穿刺針を直接腎盂内に挿入し、内容を吸引排除後造影剤の注入をおこなうものである。造影剤としては、Sugiuron, Triodan, Pyraceton 等が好んで用いられた。この方法は適用の範囲に限られているきらいはあるがその価値は高く、多くの追試がおこなわれており、林 (1957)<sup>11)</sup>、大越・他 (1957)<sup>12)</sup>、中村、田尻 (1957)<sup>13)</sup>、山際 (1958)<sup>14)</sup>、岡・他 (1958)<sup>15)</sup>、小田・他 (1961)<sup>16)</sup> 等の報告がみられる。また、Svidler & Sneshko (1961)<sup>17)</sup> は小児にみる先天性尿管アトニー、囊腫腎、尿路結核による水腎の補助的診断法として価値があると述べている。

Uroparagrapy と称するものは造影剤が直接血管内に注入されるのではなく、ある組織内に投与されたものが末梢血管壁から吸収されて腎血流中に運ばれる結果得られる排泄性尿路撮影である。そして造影剤がどこに投与されるかによつて次の6つの場合が分類される。

- i) 経口、骨髓内、皮下又は筋肉内 (及び直腸内)。
- ii) 腹膜腔内。
- iii) 後腹膜腔内。
- iv) 尿道周囲。
- v) 胆嚢撮影時の随伴現象。

vi) 淋巴管造影後。

以上の中 i) に属する方法はすべて尿路造影そのものを目的としておこなわれるものであるが、ii) 以下は他の臓器診断の副産物として得られるものであり、次に述べるような臨床上の利用価値がある。i) については後述することとし、まず ii) 以下の範疇に属するものについて Böttger (1964)<sup>18)</sup> の論文によつて説明しよう。

この範疇に属する Uroparagram はその生起する機序に興味がある。まず、ii) は膀胱破裂、消化管穿孔等の場合、それらの臓器に造影剤を投与するとき腎盂尿管像が得られるのであり、iii) は尿管カテーテル等による尿管穿孔の場合、iv) は尿道損傷の場合等々である。このことから容易に予想されるようにこれらの臓器の穿孔の有無を Uroparagram の観察によつて診断出来る筈である。例えば膀胱損傷のときは、単純撮影—膀胱撮影— (30分後に)—Uroparagram の順序に検査がおこなわれる。使用する造影剤は Urokon, Hypaque, Diodrast, Urografin, Gastrografin その他で、いずれも速やかに腹膜から吸収される。用量は 30% Hypaque では 60ml で、蒸留水 100~120ml と共に用いる。Hypaque 或いは Gastrografin を経口投与すると2~3時間後に、胃腸穿孔のある患者では膀胱像を認めるがそうでない患者ではその痕跡をもみないという。従つてこの方法によつて虫垂穿孔、胃切除後の胃回腸吻合部の小開口、膿瘍を伴つた直腸癌、食道鏡による穿孔、盲腸穿孔等が診断出来ると云う。これらはいずれも手術に先立つておこなうべき検査として価値がある。

v) については Theander (1956~7)<sup>19)</sup> が胆嚢撮影患者の58%に尿路造影を認めたという報告があり、更に vi) に関しては Herman et al. (1963)<sup>20)</sup> が股動脈から腹部大動脈周辺の淋巴腺造影をおこなつた報告の中で、図4, b と5, b に腎実質像が著明に現れていることを Böttger が指摘している。但し、Hermann 自身はこの事実を看過しているようである。

さて、造影剤投与後の Uroparagram 出現

の時間的關係は次の如くであるという。

- i) 群……10~40分
- ii) 群……20~40分
- iii) 群……10~30分
- iv) 群……15~30分
- v) 群……30~40分
- vi) 群……24~48時間

以上のように Uroparagram は泌尿器科領域以外の外科的疾患の診断に応用され得るのであるが、次に i) に属する腎盂造影について述べよう。これらはいずれも Ip, Rp, 共に困難な場合、尿路診断を直接の目的として施行される方法である。

以下順次これについて検討を加えたい。

経口投与法：排泄性尿路撮影法の創始者が造影剤の経口投与をまず試みたであろうことは想像に難くない。1933年、Swick<sup>21)</sup> は Hippuran (Sodium Ortho-iodohippurate) を創製してその経口投与をおこなったが、この方法に適する製剤は今日に至るまで唯これのみである。対象は勿論小児であつて、その用量は10~15g とし単シロップを加えた 5ml の水に溶解して与えた。撮影の時点は投与1時間後から30分毎とし胃底の造影剤が消失するまで、通常3時間撮影を継続する。この方法に関しては他に Joseph, Ziegler 等の研究があるというが時間的に不便であるばかりかX線像も不十分であるので殆んど利用されていないようである。

骨髓内投与法：造影剤を骨髓内に注入して尿路X線像を得ることが出来る。

骨髓内に注入した薬剤の吸収状態を始めて観察したのは Henning (1940)<sup>22)</sup> である。即ち Abrodil, Uroselectan を注射後、X線的に追求したところ、これらは Vv. mammae internae に移行するのが観察された。これを腎盂撮影法の手技として最初に利用したのは岩下 (1946~8)<sup>23)</sup> である。氏は小宮氏穿刺針を用い、ether 麻酔下に胸骨内に Sugiuron の適量 (1才未満 5~10ml, 2才以上 15ml) 注入し尿路撮影をおこなったがこの場合圧迫帯では不十分であり囊状尿管カテーテルを使用した。結果的には副作用なく、時間的關係といい、鮮明度

といい、静注法に劣らないと述べられている。更に氏は腹部諸臓器の陰影による腎盂像不鮮明化を避けるのに断層撮影が有効であり中心断高とその上下で3~5枚の撮影を試みるとよいと云う。また、稲田教授ら (1957)<sup>24)</sup> は胸骨々髓内に70% Urokolon の 25~50 ml を急速に (25~40秒) 注射したところ腎実質像鮮明度が不十分ではあるが静注法に匹敵する鮮明な腎盂像を得、副作用としては局所の疼痛以外みるべきものはなかったと述べている。

なお、同教授らによると恥骨々髓性骨盤静脈撮影後にも同程度の腎盂像が得られる。

以上の如く骨髓内注射法は鮮明度において勝れたものではあるが栗原 (1964)<sup>25)</sup> が本邦の病院から集計したアンケートによつてみてもこの方法は日常の臨床に用いられていないようである。

皮下或いは筋注法：造影剤の皮下注射法を創案したのは Butzengeizer (1931)<sup>26)</sup> であると考えられる。彼は4% (isotonic) Neoskiodan の 50 ml を腋窩部皮下に注射したのである。皮注法はその簡便さの故に多く追試されている。Hillebrand (1934)<sup>27)</sup> は4% Skiodan 10ml を用い、Beer & Theodore (1934)<sup>28)</sup> は米国において始めて皮注法を報告したのであるが7% Neoskiodan 50ml を両側腋窩に注射した。また、Singer & Ruzziero (1936)<sup>29)</sup> は4% Skiodan 50ml を生理的食塩液で3倍に稀釈しその全量を同上の部位に分割投与した。その他 Travis (1936)<sup>30)</sup>、Nesbit & Douglas (1939)<sup>31)</sup> らは Diodrast を用いた。Nesbit らによると35% Diodrast 20 ml を生食液 80 ml に稀釈し両側肩甲部を0.5% Novocain で麻酔したのち、50 ml 宛左右に投与した。撮影は10, 20及び30分でおこなったが鮮明度は30分で最高であつたという。注射部の膨隆は45~60分で消失し、瘢痕などを残したものはなく、副作用は無視出来るとしている。腸内容の除去には Magnesium citrate が適当であるという。

本邦では岩下 (1946~7)<sup>32)</sup> が Sugiuron を蒸留水又は生食液で2倍に稀釈したものを、0.3~0.4ml/kg 皮下注射し造影剤の尿中への排

泄状態を沃度定量法、尿量及び尿比重測定によつて観察し、最適影像の出現時間が50～70分の間であることを確認している。その鮮明度は決して静注法に劣らなかつたという。

さて、1950年以後になると Hyaluronidase の臨床的応用に関して広範な研究が開始されたのであるが、その一つとして皮下又は筋肉内注射による腎盂撮影への応用がある。

Hyaluronidase を本邦で紹介したのは文献によつてみると牧野 (1949)<sup>33)</sup> が最初のようにみられる。氏によるとこれが粘素を分解する酵素の1つで拡散因子と称せられるものと同一物であり、睾丸中に多量に存在するといひ、その利用によつて Hyaluron 酸の多く溜る疾患ではこれを液化除去出来ると述べている。

Hyaluronidase の臨床面での研究は主として薬剤の皮下又は筋肉内投与時の吸収促進効果についておこなわれている。市川及び斎藤 (1951)<sup>34)</sup> は皮下に大量の輸液をおこなうとき大腿内側部に輸液針を刺入し、薬液注入開始直前にイルリガートルに連絡するゴム管の最下端部に別の注射器を用いて Hyaluronidase を注入しておく方法が最も著明に吸収を促進出来ると述べている。また、Penicillin 等の抗生物質に混じて投与するとき最高血中濃度に速やかに到達するがその吸収排泄も速く従つて注射部位の疼痛は軽減されるという。同様の研究は数多く、その2,3を紹介すると次のようである。

佐々木・他 (1951)<sup>35)</sup> は5%葡萄糖液、Ringer 液、Streptomycin 等の投与に、市場 (1952)<sup>36)</sup>、芳野 (1952)<sup>37)</sup> は Ringer-Hartmann 液に併用して注入速度は2～3倍になると述べ、小林及び富田 (1952)<sup>38)</sup> は血液の筋肉内注射に Sugiuron, Hyaluronidase を併用してその吸収速度をX線的に観察した結果3～4時間、即ち対照に比べて約1/4の時間で吸収が完了すると述べている。更に榊原及び太田 (1951)<sup>39)</sup> は Ringer 液皮下注射の場合の他、局所又は伝達麻酔時に応用して著効をみたと述べている。荒川 (1951)<sup>40)</sup> も同様の結論を得、大谷 (1951)<sup>41)</sup>、浅野 (1952)<sup>42)</sup> らは陰部神経麻酔に併用して、少量の麻酔剤でしかも短時間に効果が発現する

ばかりか注入薬液による産道の圧迫を来すことなく無痛分娩に良好な結果を得たと報告している。高島 (1951)<sup>43)</sup> は人工授精に利用し、田中 (1955～6)<sup>44)</sup>、西及び井上 (1954)<sup>45)</sup> は陰嚢水腫又は血腫の治療に用い、高清水 (1954)<sup>46)</sup> はこれによつて尿路結石の排出促進或いは血尿の消失を計ることが出来るといひ、小林・他 (1955)<sup>47)</sup> は萎縮腎に用いて利尿効果と尿蛋白減少、血圧、NPN 等の下降をみたと報告しており、更に石神及び片村 (1956)<sup>48)</sup> は血性乳糜尿患者の腎盂内に注入することにより尿を清澄にし自覚症状も消失したと述べている。

以上略記した如く Hyaluronidase に関しては多くの興味深い研究がみられるのであるがこれを皮下又は筋肉内注射による排泄性尿路撮影に利用した報告についてやや詳しく述べたい。

皮下又は筋肉内に投与された造影剤が本剤によつて急速に拡散吸収されることは Olsson & Loefgren (1949)<sup>49)</sup> によつて究明されたが、これを始めて実験的に皮下注射による腎盂撮影に併用したのは Simon & Narius (1949)<sup>50)</sup> である。

海溟の上胸部又は鼠径部に予め Hyaluronidase を浸潤し、20分後同部に50% Neolopax 1ml を注射し10～20分間隔で撮影した。そして造影剤の吸収時間を測定したところ平均79分でその消失をみ、非併用例では平均113分を要したという。このことから Hyaluronidase を利用すれば幼児の腎盂撮影が簡便化されるだろうと述べている。次いで Byrne & Mellick (1951)<sup>51)</sup> は臨床的利用を試み、小児の両側大腿内側面に本剤を浸潤したのち、70% Urokon を0.5ml/kg 皮下注射したところ腎機能正常例では満足すべき腎盂像を得ることが出来た。同時に組織学的検索をおこなつて注射局所に与える影響は極めて軽度であることを証明している。また、Hinman (1951)<sup>52)</sup> は Hyaluronidase を両肩胛間に注射した直後、35% Diodrast 10ml を50ml に稀釈した全量を該部に皮下注射して、或いは Brockhaus (1952)<sup>53)</sup> はこれに断層撮影をおこなつて好成績を得た。

以上の他、Calabi (1950)<sup>54)</sup>、Hodge (1952)<sup>55)</sup>、

Weinberg & Baruch (1962)<sup>60)</sup> 等々の報告があり、殊に Baruch は鮮明度が静注法に劣らぬこと、副作用がなく安全であるとの理由から筋注法は更に広くおこなわれるべきであると結論している。

本邦では飯田 (1952)<sup>67)</sup> が 0.4 ml/kg の Sugiuron を 2 倍に稀釈して Hyaluronidase (Sprase 5,000~10,000 単位) をこれに混入して筋肉内に注射し、2 時間内の尿量、尿比重、尿中沃度量を 10 分毎に測定し Hyaluronidase 非添加例と比較したところ、沃度は 30~40 分、即ち対照より 20 分早く最高排泄量に達し、最高濃度ではそれよりも 15% 高くなることを示した。注射方法としては左右の腎筋内に分割投与すると疼痛少く効果が高いと述べている。

斎藤 (1953)<sup>68)</sup> は Hyaluronidase に関する広範な研究の中でその応用の 1 例として造影剤皮下注射法への利用を述べているが、最適撮影時点は筋注法で 30 分、皮下注法で 40 分であるという。氏はこれらの場合の造影剤排泄状態を検索しようとして、まず、PSP と Sugiuron の排泄が同一条件下では略々平行するが、ただ前者が後者より 10~20 分早く最高排泄に達することを証明したうえ、造影剤の排泄は Hyaluronidase 使用によつて著明に増加し、造影剤皮下注射の場合、1 時間内の総排泄量が対照では平均 32.4% であるのに対して併用例では平均 48.5% を示し、特に筋注法では対照が平均 45.1% を示したのに比べ、平均 63.0% と高く、10~30 分間の排泄濃度と共に造影剤静注法に略々匹敵すると述べている。なお PSP と Sugiuron の排泄が時間的に略々同一の排泄状態を示すことは中村及び平野 (1951)<sup>69)</sup> によつても確かめられている。

以上から明らかな如く Hyaluronidase 併用によつて造影剤の皮下又は筋肉内投与でも十分な尿路 X 線像が得られ、しかも副作用は殆んど無視出来ると考えられる。いま、成書<sup>1)</sup> によつて皮下注射に適する造影剤を列举すると、10% Neo-Iopax, 7% Diodrast, 25% Hypaque 等であり、同じく筋注用には 35% Diodrast, 50% Hypaque, 60% および 76% Renografin

(=Urografen), 69.3% Renovist 等である。これらの投与量は静注法の場合と変らない。

さて、本編の実験 I で家兎に造影剤皮下投与をおこなつたのであるが、その全例に Hyaluronidase を併用しているがさきに述べた通り造影剤排泄量は静注法に比較して僅かに数分の 1 にすぎず、腎盂像も殆んど得られなかつた。しかしながらこれを以て X 線像鮮明度について静注法との比較を云々することは適当でない。なぜならば静注法でも家兎では殆んど腎盂を描出出来ないからである。そこで前編の実験に倣つて数種の薬剤を併用してみたところ、結論として Pilocarpine 又は Mecholyl を Neophyllin に併用した場合造影剤排泄を若干増加すると共に十分な腎盂像を得ることが出来、その鮮明度は静注法での Pilocarpine, Mecholyl 使用例と略々同程度であつた。しかし同種の薬剤を用いてあつても Neophyllin が併用されないときは殆んど対照と変らない。

Hyaluronidase による造影剤吸収、排泄促進作用が臨床的に示される程著しくないのは前述した家兎の皮下組織が人体と甚だしく異なるためであろう。動物の種類による腎盂造影の難易に関しては恐らく複雑な因子が原因を成していると思われるが、例えば犬では図 10 に示すように非常に鮮明な腎盂像を得る。この 2 例はいずれも生後 8 日目の幼い犬であるが、実験 I に用いた稀釈造影剤を 15 ml 宛、2 分して上腿外側部皮下に投与し、更に Atropine 0.25 mg を筋注した。犬の体重は夫々 740 g であり、単位体重当りの薬剤使用量は家兎の場合と殆んど同じである。これらの犬は注射局所に傷害を残すことなく順調に成長した。腎盂像鮮明度は 30~60 分に最高となる。

## 第 2 節：皮下注射された造影剤の吸収について

皮下注射された造影剤が尿中に排泄されるには云うまでもなく注射部位において血行中に吸収されなければならない。従つて本法による場合造影剤の排泄は皮下組織中の毛細血管の状態と尿細管（一部は糸球体毛細管）の状態との総和によつて定められるものであると云えるか

ら、さきに述べたような薬剤の作用がそのいずれに対する作用の結果であるかは容易に判然としない。ともあれ筆者は文献によつて末梢血管殊に毛細血管の透過性について考察を試みた。

毛細血管の微細構造、その生理については現在においても未解明の点が多いようである。毛細血管々壁は内皮細胞が各々その辺縁で結合して構成されるのであるが、この細胞も一般的な動物体細胞と同様の性質をもつものであろうからその細胞膜は蔗糖の分子以上に大きい粒子に対しては不透過性である。しかるに生体においては明らかに蛋白質のみならず血中の細胞成分までが毛細血管壁を通過して組織液中に漏出し、或いは逆に組織液中から血行中へ移行する。この現象は内皮細胞の結合にあずかる物質、即ち細胞間セメント質の特異な性質によるものとされる。この物質はカルシウムの蛋白化合物であつて種々の大きさの超光学顕微鏡的な小孔を多数備えていると考えられる。そして蛋白質分子のような細長い大型分子はこの小孔に先端部を向けるような位置をとることによつて漏出し得るものであると云う。

Pappenheimer et al. (1951)<sup>60)</sup> は猫の後肢の毛細血管についてこの小孔が細胞間セメント質の全面積に占める割合は0.2%であり、小孔の直径は平均 24Å、標準偏差 12Å であると結論している。

毛細血管の透過性は身体の部位によつて大きく異なる。殊に上皮細胞によつて外周を包まれた毛細血管は正常な状態にある限り蛋白質を透過することは事実上ないと云える。この種の毛細血管としては糸球体、眼球の毛様体及び脈絡叢を成すもののみが知られている。また、これに反して肝の毛細血管洞 (Sinusoid) は特に血清蛋白を透過し易いと推測される。この他、尿細管に分布するものは心、肺、脾、胃腸管等の臓器に在るものと共にその壁は疎であると考えられる。そして皮膚、結合織、軀幹筋などのものはその中間に位する透過性をもつと云われる。毛細血管透過性の大小は該部のリンパ液中の蛋白濃度の測定によつて推定されている。即ちこの値が血清蛋白の濃度に近い程、毛細血管

の透過性は大きいとされる<sup>61)</sup>

では、毛細血管の透過性はどのような因子によつて左右されるであろうか。これは甚だ難解な問題である。なぜならば、血液内の物質が組織内に漏出し、或いはその逆の現象が生じる場合、単に毛細血管透過性のみではなく、むしろ血液、体液の浸透圧、毛細血管の内圧、その部の組織に外部から加わる圧力（これらは effective osmotic pressure と effective hydrostatic pressure の2つに大別出来る）等によつて支配的な影響をこうむるからである。従つて毛細血管の透過性を扱つた論文は内科、循環器学領域においても少いようであるが、筆者が見出し得た2~3のものについて知見を述べてみよう。その主要目的は投与された造影剤が血行中に移行し、更に腎で排泄される過程において実験に用いた薬剤、即ち Neophyllin, Mecholyl, Pilocarpine, T. F., Hyaluronidase, Atropine 等が毛細血管に対してどのような影響を示し得るものであるかを検討することにある。

さて、毛細血管壁は内外両方向に物質の通過を許すことによつて組織を栄養し代謝産物を除去する。これは壁内外の濃度差、換言すれば浸透圧の正負の関係如何によつてそのいずれの方向に物質が移動するか決定されるように思われるのであるが、これとは異つたメカニズムの存在することが Chambers & Zweifach (1944~7)<sup>62)</sup> によつて示された。それによると毛細血管起始部、小動脈側に precapillary sphincter と称する小筋肉層があり、これが緊張弛緩をくりかえすことにより毛細血管からの濾過と、その内腔への吸収が交互におこなわれるという。

ところで病的な透過性亢進を来す例として McGavack & Schwimmer (1944)<sup>63)</sup>、Lange (1944)<sup>64)</sup>、McGavack et al. (1945)<sup>65)</sup>、らは myxedema の患者について毛細血管透過性を Lange 氏蛍光法<sup>66)</sup> によつて測定しこれを証明した。この状態は Thyroid 療法によつて速やかに他の症状に先立つて改善されるという。

一方、Grauer et al. (1954)<sup>67)</sup> によると心房乃至胸郭内の大静脈の壁に伸展を感受する神

経装置があつて血液量と利尿との関係を制御していると云われ、また、Verney (1946~7)<sup>68)</sup> は内頸動脈の分布領域に恐らく浸透圧感受装置があると述べ、内頸動脈内に高張液を注入すると即座に利尿が抑制されることを示した。この2つの研究は尿分泌に対する自律神経系の関与を示唆するものであると共に糸球体や尿管の毛細血管のみならず全身の毛細血管がその支配下にあつて透過性を変化し全身の水分調節作用をおこなうものであることを暗示している。

さて、最も興味深いものとして薬物の毛細血管透過性に及ぼす影響の研究がある。

須藤及び野村(1953)<sup>69)</sup> は2, 3の薬物を投与して血液成分並びに蛋白の漏逸量を測定し毛細血管透過性の変化を検索している。対象は健康者と高血圧症患者である。まず、Myricitrin (日本新薬, ミリカ: ヤマモモの樹皮から製するFurabon 配糖体  $C_{21}H_{20}O_{12} \cdot 2H_2O$  で毛細血管抵抗性増進作用, 抗 Anaphylaxis 作用, 及び Vit. C 酸化抑制作用などが Rutin, Hesperidin に勝り、且つ、強力な Adrenalin 酸化抑制作用をもつ) を投与して液分漏出, 蛋白逸出共に約半量に減少することを示し、Vit. C 皮下注射では貧血患者, 慢性腎炎患者では前者以上に著明な液分, 蛋白の漏逸の減少を認め、透過性の病的亢進を抑制すると結論している。更に、Benzyl imidazoline (山之内製薬, イミダリン: 交感神経節後線維刺激効果遮断剤) 静注15分後、液分漏出と蛋白逸出の増加を認めたが、特に蛋白逸出は顕著であると云い、また、初期高血圧者では殊に大きい変化を示すと述べている。従つて交感神経は毛細血管透過性に抑制的に働いていると推定され、すでに動脈硬化を来していると思われる患者ではその変化が著明でない。また、Tetraethylammonium bromide (興和化学, テブロン: 自律神経節前線維刺激効果及び神経節における acetylcholine 作用を抑制する) 皮下注射後の検査では液分漏出, 蛋白逸出共に差を生じない。従つて自律神経の興奮伝導を阻止した場合毛細血管透過性には変化がないと云う。

次に Hyaluronidase の毛細血管透過性に対

する作用についてみよう。

上記、須藤は家兎の両側後肢を  $-40^{\circ}C$  のアルコール中に4分間浸して浮腫を生ぜしめ、その4時間後、片側に Hyaluronidase を皮下注射して浮腫の消褪を観察したところ、対照側に比べて速やかであることを認め、これは血管壁のみならず組織の浸透性への影響によると結んでいる。

大久保・他 (1953)<sup>70)</sup> は Hyaluronidase が出血性素質の発現に対してもつ意義について実験的研究をおこなつた。Sprase, 粗製の Hyaluronidase 及び加熱によつて非働化したものを夫々、出血性素質者、実験的栓球減少症の家兎の皮内に投与し、自発出血或いはボルベリ氏陰圧吸引法による出血を観察した結果、Hyaluronidase が人体及び家兎の血管脆弱性を高め、殊に出血性素質において出血斑出現を促進することは明白であると云い、この場合作用する因子が Hyaluronidase そのものか、製剤中に含まれるかもしれない他の因子によるものかは明らかでないが少くとも粗製 Hyaluronidase には主成分以外に血管脆弱性を高める耐熱性物質が含まれていると推定している。

また、川上 (1954)<sup>71)</sup> は Rutin の Hyaluronidase 拮抗作用について実験成績を報告した。それによると家兎に静注した Sulfaisoxazol 及び Evans blue は Hyaluronidase を同時に注射することによつて循環血中よりの消失が促進されるが Rutin Soda の添加で抑制される。予め Rutin で処理した家兎ではこの作用が現れないが Rutin の尿中への排泄が促進されるという。

既述の Hyaluronidase の臨床応用例はすべて毛細血管透過性、組織浸透性の亢進を証明するものであると云える。

さて、Pilocarpine, Mecholyl は一般的に云つて副交感神経興奮性に働くことは勿論であるが成書<sup>72)</sup>によると Nicotine 様作用のために却つて副腎を刺激し adrenelin の産生を来して血管収縮を呼ぶこともあると云い、殊にその大量投与時の作用態度は不明確であると述べられている。



小括：毛細血管透過性は自律神経によつて支配されており，交感神経によつて抑制され，交感神経遮断によつて亢進する。

Hyaluronidaseによつては毛細血管のみならず組織の透過性も亢進するがこの状態は Rutin のような薬剤によつて阻止される。

以上によつて造影剤皮下注射法に Hyaluronidase を使用することは合目的々であり，更に適当な自律神経薬剤の併用も試みてよいと云える。但し，実験Ⅰに用いた Pilocarpine, Mecholyl がこの目的に合致したとは結論出来ず，むしろ末梢毛細血管の透過性に対して抑制的に作用したもののようである。

### 第3節：再び造影剤の尿中への排泄について

実験Ⅰ，Ⅱを通じてみると，前編に述べた静注法の場合と比較して著しく異なる点，或いは意外に変化のない結果等が注目される。それらの点についてはすでに実験成績の各項で指摘しておいたのであるがここに総括してとりあげ，理論的説明をおこないたい。

筆者は両実験を通じて十余項の興味深い現象を抽出したのであるが，これらをA，B，C及びDの4項に大別して以下検討を加えたい。

#### A項：主として造影剤排泄濃度に関するもの

i) 造影剤皮下注射法と静注法で夫々の対照群の造影剤排泄濃度を比較すると前者の方が高い傾向を示す……造影剤皮下投与時の血中濃度はその静注時よりも遙かに低い値であろうことは想像に難くない。ところが前者の排泄濃度は9.6%，後者では7.2%であつた。生体に投与したある物質の血中濃度と排泄濃度が逆の関係にあることは奇異な感じを与える。但し，さきに平均値の検定をおこなつて明らかにした如く，前者が後者より確かに大きいとは云い切れない。かと云つて差を否定すれば80~90%にものぼる誤謬を犯すおそれがある。そこで有意の差がないという表現によつてその不確実性を示すのであるが，筆者は一方が他方より大きくなる傾向を示すと述べて来た。これは妥協的に過ぎるとの批判があつてしかるべきであるが単に平均値の大小のみを以てする結論よりも遙かに厳密な吟味がなされていることを指摘しておきた

い。

さて，この現象は前編第Ⅱ章第2節B項に述べた Tubular maximum と造影剤利尿の関係を想起すれば容易に理解される。即ち静注法では造影剤が明らかに Tm を超えた血中濃度を保つために糸球体からの濾出成分が増大して利尿を伴い尿中造影剤は稀釈されたのであるが皮下注射法では造影剤血中濃度が Tm に達しないから造影剤利尿は現れない。従つてこの場合にむしろ尿中濃度は高くなり得る。このことから皮下注射法の場合には必ずしもその静注のときよりも高濃度に排泄されるというわけではないことが明らかである。即ち，Tmに達するまでは血中濃度に従つて増加するものであるから適当量を静注すれば更に高い排泄濃度を得られる筈であり，同時に家兎の場合には皮下注射法による限り極めて大量を投与しても血中濃度は Tm にまで達しないとも推測される。

ii) Neophyllin 併用によつて静注法では造影剤排泄量が著しく増加するが皮下注射法ではその程度が低い……この現象は i) に述べたところを支援する。Neophyllin は主として糸球体に働き濾過を亢進して利尿を来すのであり，その際前編第Ⅳ章第1節A項に述べた機序によつて造影剤排泄を促進するのであるが，血中濃度が高く糸球体からの造影剤排泄成分が大きい場合には血中濃度が低くて殆んど100%尿細管から分泌される状態にある場合より著明な排泄促進をみると考えられる。前の場合は静注法に相当し，後の場合は皮下注射法に該当する。即ち静注法でみる排泄増加分は殆んど糸球体から濾過されたものとみてよい。

iii) 皮下注射法の腎盂像鮮明度は Neophyllin 併用群で造影剤排泄濃度と正の相関関係を，尿量と負の相関関係を示す，そして非併用群では造影剤排泄量と正の相関関係を示す……これは静注法の場合と著しい相違を示していると云わなければならない。即ち皮下注射法の Neophyllin 併用群は静注法での同併用群の性質を失い，全くその非併用群と同様の態度を示し，他方，皮下注射法の Neophyllin 非併用群は一部分，静注法 Neophyllin 群の性格をも

つていると云える。これらの現象は i), ii) の説明を更に発展させることによつて理解される。

皮下注射法では Neophyllin 利尿に造影剤排泄量増加が十分伴わないために、ある程度の尿量が確保されさえすればそれ以上利尿を呼ぶことは排泄濃度の低下を招くにすぎない

即ち尿量が一定限度を越せば尿貯溜による腎盂像鮮明度の改善はそれ以上望めなく、この場合には造影剤排泄濃度が支配的な因子となる。これは静注法の場合は勿論、皮下注射法の場合の Non-Neophyllin 群とも同じ結果になることを意味する。

第2の問題は Non-Neophyllin 群の腎盂像鮮明度が全体として極めて不鮮明であつてその観察が容易でないために造影剤排泄状態との関係なども正確に把握することは困難であるとも云える。この意味ではここに示された排泄量との正の相関云々という結論も、また疑わしいのであるが、一応次の解釈が成立する。即ち、皮下注射法では造影剤の吸収ということがまず考えられねばならない。そしてこの吸収の良好なものは程血中濃度は高くなり、尿細管からの分泌も増加する筈である。このとき尿路X線像の鮮明化が期待出来ることは論をまたないであろう。換言すれば、Non-Neophyllin 群で造影剤排泄量と腎盂像鮮明度が正の相関を示すということは投与された造影剤の吸収状態とその鮮明度とが一定の関係をもつことを意味する。従つて静注法の Neophyllin 群で認めた同じ関係とはその生起する機序において異ると云わなければならない。

iv) 皮下注射法では Pilocarpine 群の造影剤排泄濃度が対照群よりも低いもののようである……本法では Pilocarpine 群が平均値8.5%を、対照群は9.6%を示した。一方、静注法では夫々、9.2%、7.2%であつて逆の関係にある。

この点について以下のように説明を試みたい。

この相違は皮下注射された造影剤の吸収過程における Pilocarpine の効果から生じたとみられる。さきに末梢毛細血管の透過性は交感神経

興奮によつて抑制され、その遮断によつて亢進するものであることを述べた。ところで Pilocarpine は副交感神経興奮作用をもつことは周知の事実であるから、この際毛細血管透過性は当然亢進し、投与造影剤の吸収は促進されると共に尿細管周辺の毛細血管からの滲出も亢進すると予想される。従つてこの際造影剤血中濃度、尿中排泄量共に増加する筈であり、実験成績と甚だしく矛盾する。ところが静注法では排泄が促進されているから尿細管周辺の毛細血管透過性亢進はあつてもよい（但し、この点については前編ではふれず、専ら尿細管細胞の排泄機能そのものに及ぼす影響によつてその原因を説明し尽そうとした）故に残る問題は末梢毛細血管にある。そこで再び Pilocarpine の薬理作用を成書<sup>72)</sup>によつて検討してみよう。

Pilocarpine は Acetylcholine と共に Choline 作働性薬物であるがこれらは Muscarine 作用と共に Nicotine 様作用も併せもつていとされる。即ち、前者は副交感神経の末梢刺戟作用であり後者は両種自律神経節の初期興奮と後麻痺作用である。殊に Acetylcholine の Nicotine 作用は著明であつて、その大量で副腎は刺戟されて Adrenalin 分泌亢進を来して血圧上昇を結果するという。即ち交感神経興奮を呼ぶのである。ところが Pilocarpine は一般に Muscarine 作用が特に卓越しているとされるのであつて、必ずしも Acetylcholine と同一視することは出来ない。しかしながらその大量投与下には交感神経節前線維に対して刺戟効果を現すとする Heaton, Keith<sup>73)</sup> 等の説があつて、Pilocarpine 作用下の異常現象が説明されている。

以上によつて Pilocarpine が末梢毛細血管透過性に Adrenalin 様の抑制作用を発現することもあり得ると云えよう。

但し、平均値の差の検定によつて立証したように Pilocarpine 併用の実験群の排泄濃度は他と有意の差を示していないので、ここに述べた理論を適用することは必ずしも妥当であるとは云えないことを付言しておく

v) Mecholyl 群の造影剤排泄濃度は静注法、

皮下注射法いずれの場合にも対照群に比べて著しく高く、しかも両者の値は殆んど等しい。…静注法 Mecholyl 群では平均12.8%、皮下注射法では12.6%を示し、これらは対照と比較して有意の差を示すことが立証された。この現象は前編第IV章第1節A項に述べた Mecholyl の造影剤排泄機序によつて説明出来る。即ち Mecholyl が直接造影剤分子と結合、またはその Acetyl 化を助けて高い効率で排泄を促すことによつて尿細管の排泄能力、換言すれば Tm の増大を来すので造影剤皮下注射の場合は勿論静注法でも血中濃度がその範囲内にはいり利尿を呼ぶことなく高い排泄濃度を示したと考えることが出来る。なお、実験Ⅱで副交感神経遮断下にも Mecholyl は排泄濃度上昇作用を示し、しかもその値は平均12.5%と、他の2つの実験成績と誠によく一致する。この一致性を余り重視することは危険であるが、Mecholyl の造影剤排泄濃度上昇能力の限界を示唆する値として一応注目してよいのでなかろうか。

vi) Mecholyl は造影剤皮下注射法の場合にも尿量を減少させる……Mecholyl は単独投与のときは勿論 Neophyllin 併用時にも著しく利尿を抑制する。さきに静注法の場合の尿量減少は Tm 増大に基く造影剤利尿効果阻止によつて説明されたのであるが皮下注射法のときは総ての実験群において造影剤血中濃度は Tm の範囲内にあると推定されるのであるから単にそれだけの理由ではない。そして更に Neophyllin 利尿さえも抑制されるとすると糸球体の水分濾過そのものを、恐らくはその毛細血管に直接作用することによつて透過性を阻害するか又は尿細管での水分再吸収を促進するのであろう。この他、流体力学的な影響、即ち腎盂尿管内圧亢進に基く糸球体濾過抑制作用も考えられなければならない。これらの推論を支持する資料を提示しよう。

保田 (1956)<sup>74)</sup> は Bowman 囊透過性について興味ある実験をおこなっている。Ether 麻酔した雄菰の両側腎を一定の水圧の Ringer 液で灌流し腎動脈側から薬物を適宜流して水及び色素の透過量を測定したところ  $10^{-8} \sim 10^{-6}$  濃度

の Adrenalin では血管収縮的に作用して灌流液の減少に略々比例した水及び色素の透過量減少がみられ、 $10^{-13} \sim 10^{-8}$  濃度の Acetylcholine も殆んどすべて収縮的に作用し、 $10^{-13}$  の場合僅かに拡張的に作用したがこの場合腎血管の Tonus の状態によつて相違を示したという。また、0.05~0.5% Caffeine は濃度の増加に伴つて灌流量が増加したがその割合よりも一層著明な水及び色素の透過性亢進が認められたと述べている。

この結果から類推すれば Mecholyl は糸球体毛細血管の水分透過性を抑制するとみてよいであろう。

尿細管の水分再吸収に関しては定かでない。前述した通り糸球体毛細血管と尿細管周囲のそれとはその透過性においては両極端を示すものであるから前者に対する作用効果を後者にあてはめて類推することは出来ない。

腎盂尿管内圧亢進を利尿抑制の原因とする説明は Mecholyl に T. F. を併用した場合、造影剤排泄濃度の低下をみることなく尿量の増加を来すことによつて立証出来る。

vii) 造影剤静注法において Pilocarpine に T. F. を併用すると非併用時よりも造影剤排泄濃度が低下するが Mecholyl では変化をみない……これは実験Ⅱの最も重要な結果である。Pilocarpine は単独投与時9.2%、Mecholyl は12.8%を示したがこれらに T. F. を併用すると夫々、7.9%、12.5%になつた。さきに平均値の検定をおこなつて確認した通り Mecholyl 群では全く差を生じていないことが示された。Pilocarpine の場合は5%以下の危険率では差を認めることが出来ず、従つてある程度論拠が薄弱にならざるを得ないがこの値7.9%が対照群の値7.2%に著しく接近していることは否めない。表10に示した通り対照群と Pilocarpine + T. F. 群とは全く同等とみて差支えない。

さて、ここにおこなつた吟味の意図するところは云うまでもなく尿細管排泄機能支配神経の存否を確定すること、並びに Mecholyl と Pilocarpine の造影剤排泄促進機序の相違を証明しようとするところにある。即ち、T. F. によ

る副交感神経遮断が *Pilocarpine* の造影剤排泄濃度上昇作用を完全に阻止し、しかも *Mecholyl* の作用は全く保存されるという結果が得られれば前編の仮説が証明され、且つ、尿分泌の *Choline* 作働性神経支配が肯定される筈である。そしてこの目的は以上の説明によつて略々達成せられた。唯、*Pilocarpine* の作用態度にはやや確実性が乏しいが、これとても支配神経の分布が疎であつて作用効果が微弱であると考えることによつて理解されるところである。

#### B 項：造影剤血中濃度の推移に関係のあるもの

皮下注射法では造影剤吸収の問題がからむので静注法の実験結果のみからみると矛盾した現象が多々見られ、すでにその中の幾つかは他の事象と関連ずけて説明を試みたのであるが、ここには特に造影剤血中濃度に関係が深いと思われる現象をとりあげてみたい。

i) 皮下注射法では造影剤排泄濃度が高いに拘らず腎実質像は不鮮明であり、むしろ *Neophyllin* 併用群で鮮明度が高い……さきに（前編第三章第3節A項）静注法での腎実質像鮮明度が排泄濃度とよく正の相関関係を示すことを明らかにしたのであるがここに述べた結果はこれに矛盾するかにみうけられる。実験 I では対照群を始め *Neophyllin* 非使用群のすべてが静注法の対照群より高い排泄濃度を示しているのであるが腎実質像鮮明度は甚だしく不鮮明で殆んど陰影を認めない。そして排泄濃度の低い *Neophyllin* 併用群で却つて鮮明である。

この現象は造影剤の血中濃度と尿量とから解明出来ると考えられる。

低血中濃度と僅少な尿量のために造影剤排泄速度は遅く、従つて集合管内に留存する量は少く、X線に対して十分な陰影を与えない。以上の観点から尿量がある程度以上に多くて集合管の大多数を満すに十分な場合は陰影濃度を左右するのは排泄濃度であると云え、また、排泄濃度が低くても尿量がこの値に達していればある程度の陰影を与え得ると予想される。これは夫々、静注法の場合と、皮下注射法の *Neophyllin* 併用群の場合とに相当する。

集合管内に尿が多量に留存するとき腎実質、殊に乳頭部の陰影が著しくなることは集合管の囊様拡張（所謂海綿腎<sup>75) 76)</sup> などの診断を *Ver-mooten* (1951)<sup>77)</sup> がこれによつておこなつているところからも肯かれる。

ii) 皮下注射法での腎実質像は通常60分で最高鮮明度に達する……静注法では前編の表 10, a に示した如く3分で最高値を示すのが普通であり、このことは臨床的にも経験され一般に確認せられるところである。

但し、静注法でも *Adrenalin* 併用時には腎実質像造影が遅れることはさきに指摘した通りである。

皮下注射法では *Neophyllin* 単独投与群が30分で最高値を示す他はすべて60分で最高値に達している。

この現象は造影剤血中濃度に直接関係のあることであるから *Hyaluronidase* 作用下に皮下投与された造影剤及び水分の吸収される状態を時間的に考察することによつて理解される。各実験例のX線写真を造影剤注射部に注目して観察すると（但し、図 1. では主として腎盂尿管像を十分示すことを目的としたので家兎の上腿部は削除されている）、陰影濃度は15分で最も高く、60分ではやや低くなるが陰影面積は時間と共に増大している。即ち15分では注射部位での造影剤濃度は高いが有効吸収面積は小さく時間を経るに従つてその濃度は若干低下するがなお十分に高く、著しく拡大した吸収面からその吸収は加速度的に増大する。以下の説明は上記 i) の通りである。

#### C 項：腎盂像鮮明度を左右する因子に関して

腎盂像鮮明度は造影剤排泄状態と腎盂内尿貯溜の程度によつて左右されるものであることを前編において実験的に証明したのであるが、この関係は *Pilocarpine* と *Mecholyl* の尿路に対する作用が異なることから更に明確に把握することが出来る。

この目的は副交感神経機能阻止下にこれらの薬剤を併用した両実験群について比較することによつて達せられる。

T. F. 投与によつて *Pilocarpine* 群は造影

剤排泄濃度の若干の低下と腎盂尿管の筋緊張の顕著な低下と共に腎盂像鮮明度の甚だしい低下を示したのに反し、Mecholy1 群では腎盂尿管の筋緊張は明らかに低下しているが造影剤排泄濃度は全く変わらず、そして腎盂像鮮明度にも殆んど全く変化がみられなかった。

してみると Pilocarpine の腎盂像鮮明度改善効果は腎盂尿管運動の変化に基くものであり、Mecholy1 でのそれは全く造影剤排泄濃度上昇作用に因るものであることが極めて明確に結論される。そして他の実験に用いられた自律神経系薬剤はこの2つの作用機序を種々の程度にもつものと推測される。

#### D項：再び尿路自律神経と全身性自律神経系との関連性について

前編第IV章第3節でいくつかの観点からこの問題を考察したのであるが、本編の実験IIによつて更に新しい知見を加えることが出来る。それは主として Mecholy1-Test と腎機能との関連性についてである。

さきに述べたように久世 (1963)<sup>78)</sup> が尿石症患者について Mecholy1-Test を実施したとき S 型 (これは Adrenalin-Pilocarpine-Test における Sympathicotonia に多くの点で一致するのであるが) の比率がかなり高く現れ、筆者も自験例からこれを認めたのであるが、山崎<sup>79)</sup>らの Pilocarpine-Test による検索の結果と全く相反するばかりか、久世のおこなった分担腎機能検査との併試では患側腎よりも健側腎での測定値の変動が著しく、また筆者のおこなった臨床例による静脈内性腎盂撮影との併試の結果からも健側腎において顕著な陰影濃度の増加を示し Mecholy1 に対する反応が大きいことを確認している。

前編ではこの矛盾が Mecholy1 と Pilocarpine との自律神経或いは末梢奏効器に対する作用機序の相違によるものであらうという莫然とした説明をしたのであるが、ここに再検討を試みたい。

一体、Mecholy1 を用いて腎の分泌支配神経の緊張度を推測することが出来るであらうか

本節A項の vii) で述べたところから Mech-

oly1 が造影剤排泄を左右する機序には自律神経の介在を必要としない 故にこの際の造影剤排泄の状態は直接にはこの種の神経の緊張状態を反映し得ないと云える。しかしさきに述べた造影剤排泄のメカニズムからみると排泄にあずかる尿細管細胞の Choline 様物質に対する感受性或いは反応性の大小がこの際の造影剤排泄を左右するであらうことは推測に 難くない。家兎の実験でも造影剤排泄濃度は最低 9.5%, 最高 16.5% とかなり大きい個体差を示し、このことを暗示している。

一方、前編で指摘したように Mecholy1 投与下に高い排泄濃度を示すもの程唾液分泌が著しく、またこの現象は T. F. 投与下においても発現する。この事実は Mecholy1 が腎以外の分泌細胞にも直接作用することを意味すると共に Choline 様物質に対する感受性は尿細管、唾液腺の両者で平行していることを示している。

以上の知見からすると腎機能を造影剤、PA-H, PSP など Phenyl 基を骨格とする物質の排泄状態の変動に対する Mecholy1 の効果に基いて観察する場合は自律神経そのものの緊張の程度、換云すれば一定の刺激に対してそれが如何程の Acetylcholine を末梢奏効器即ち尿細管細胞周囲に分泌するかをみているのではなく、Choline 様物質に対して尿細管細胞自身がどのような反応性を示すかをみているわけである。

ところが Pilocarpine の場合は副交感神経遮断によつて造影剤排泄濃度上昇作用、唾液分泌亢進作用等を消失することから明らかに推論出来るように、Choline 作働性神経を刺激して末梢奏効器の機能亢進をもたらすのであるから自律神経自身の緊張状態を反映する筈である。

さて、ここで問題になるのは一般に副交感神経緊張の高い状態でその末梢奏効器の Choline 様物質に対する感受性がどのように変化するかということである。

この疑問を解くのに生物一般の順応現象を適応したい。即ちこのような場合は感受性が低下すると考えられる。

ここに述べた2つの解釈を以つてすれば、尿石症患者の患側腎は健側腎よりも常に高い副交

感神経緊張状態にあることを明確に結論し得る。即ちさきに指摘した矛盾の1つは解決されたのである。

次に、残る1つの疑問、尿石症患者では Mecholyl-Test でS型が、そして Pilocarpine-Test で Vagotonia が卓越するという点を説明しなければならない。これは極めて困難である。そこで筆者は、唯、推論に役立つ着眼的として次の事実を指摘しておくにとどめようと思う。

第一に Mecholyl-Test は殆んど血圧変動のみによる判定であり、Pilocarpine-Test は流涎、流汗等の腺分泌機能の変化によつてゐる、つまり異つた奏効器の反応を対象としていること、第二に Mecholyl による血圧変動の機序は前編に述べた如く間接的であつてそこには中枢及び末梢の交感副交感両神経系が介在しており、例えば Vagotonia と称せられる状態でもこれに拮抗しようとして交感神経系も高度の緊張状態にあるとすれば Mecholyl によつて血圧上昇を来してS型と判定されることもあるであろうこと、第三には Mecholyl は神経系に作用するばかりか末梢奏効器にも直接、且つ強力に作用することが明かであるから器官選択の問題がこの場合特に大きい意義をもつてであろうということ等である。

家兎に Mecholyl を投与したのち流涎の著しいものでは心搏動の亢進、造影剤排泄濃度の上昇なども高度であつたこと、尿石症患者の Mecholyl-Test でS型を示したもののにも流涎著明(1時間に50~90ml程度をみた)なものを認めたこと等は上記の考え方を或る程度支持するものと云つてよいであろう。

#### 第IV章：結 語

第1編において家兎に静脈内排泄性尿路撮影をおこなつて幾つかの興味深い結論を見出したのであるが、それは造影剤血中濃度が極めて高い場合に限られた知見である。また、そこに導びかれた結論の中には論拠の必ずしも十分でないものもあつた。そこで第2編では造影剤の皮下投与をおこなつてその血中濃度の低い場合について数種の自律神経系薬剤の効果を検討する

と共に、特に Pilocarpine, Mecholyl については副交感神経機能阻止下での効果を観察し、静注法の場合と比較することによつて前編の結論に更に根拠を与え、またはこれを修正する一方、新しい知見を加えることが出来た。

ここに初期の目的は達成せられ研究は完結したのであるが、本編での主要な研究結果は次の通り要約される。

1) 皮下注射法でも Neophyllin 利尿の下に副交感神経興奮剤 Pilocarpine 又は Mecholyl を併用することによつて良好な家兎腎盂像を得る。

2) Neophyllin による造影剤排泄促進効果は造影剤の血中濃度の高低によつて大いに異なることを示し、この分岐点は  $T_m$  値に相当する濃度にあることを示唆した。

3) 造影剤血中濃度が  $T_m$  に達しない場合とこれを超過した場合とで腎盂像鮮明度と造影剤排泄状態との関係は殊に Neophyllin 併用群で異つた様相を示した。

4) 排泄性腎盂撮影の難易は動物の種類によつて異なることを実証し、家兎はその困難な部類に属することを示した。

その原因は主として尿量の多寡と腎盂尿管運動の相違にあることを示唆した。

5) 排泄性腎盂撮影像の鮮明度が造影剤排泄濃度と腎盂内尿貯溜の程度とによつて決定されることを明確に示した。

6) Mecholyl の尿及び唾液分泌に対する作用機序が Pilocarpine と著しく異なることを明らかにした。

7) Mecholyl による腎機能の変動は尿細管分泌細胞の Choline 様物質に対する感受性を示すものであることを立証し、これによつて尿石症患者の患側腎は副交感神経緊張状態にあることを解明した。

8) Mecholyl によつては直接交感副交感神経の緊張度を検索することは出来ない。従つて単に血圧変動のみによつてする Mecholyl-Test の価値は疑わしく、殊にS型=Sympathicotonia, P型=Vagotonia とする考え方は十分批判されるべきである。

稿を完結するにあたり、終始御指導御激励下さり、且つまた御校閲の労をおとり下さいました恩師稲田教授に深甚の謝意を表します。また実験の遂行に際して幾多の御助云を給いました山口医科大学仁平教授、京都大学酒徳助教授、更には研究に多大の便宜を与えて下さいました日本専売公社京都病院長説田博士、同検査科医長村中博士に深謝致します。終りに、多量の造影剤を御提供下さいましたドイツ シューリング社に御礼申し上げます。

本論文の要点は第1編の要旨と共に第52回日本泌尿器科学会総会で発表した。

### 主 要 文 献

- 1) Emmett, J. L. : Clinical Urography. W. B. Saunders Co., Philadelphia & London, 1964.
- 2) Guyon, F. : Quoted by Guiteras, R. : The Evolution of Urology. New York J. Med. 76 : 617 ; 76 : 668, 1902.
- 3) Wulff, P. : Verwendbarkeit der X-Strahlen für die Diagnose der Blasendeformitäten. Fortschr. Röntgenstr., 8 : 193, 1904~5.
- 4) Voelcker, F. und v. Lichtenberg, A. : Die Gestalt der menschlichen Harnblase im Röntgenbilde. Münch. med. Wschr., 53 : 1576, 1905.
- 5) Pfahler, G. E. : The injection of air for the roentgenodiagnosis of tumors of the bladder. Am. J. Roentgenol. 6 : 371, 1919.
- 6) Cunningham, J. H. : The diagnosis of stricture of the urethra by the roentgenrays. Tr. Am. A. Genito-Urin. Surgenons, 5 : 369, 1910.
- 7) Voelcker, F. und v. Lichtenberg, A. : Pyelographie (Röntgenographie des Nierenbeckens nach Kollargolfüllung). München med. Wschr., 53 : 105, 1906.
- 8) Swick, M. : Darstellung der Niere und Harnwege im Röntgenbild durch intravenöse Einbringung eines neuen Kontraststoffes, des Uroselectans. Klin. Wchnschr., 8 : 2087, 1929.
- 9) 稲田, 他 : 経腰の腎盂撮影法 (直接的腎盂撮影法) 臨牀尿泌, 9 : 3, 1955.
- 10) Casey, C. & Goodwin, W. E. : Percutaneous antegrade pyelography and hydronephrosis. J. Urol., 74 : 164, 1955.
- 11) 林法信 : 経皮性腎盂撮影法 (経腰の腎盂撮影法或は直接的腎盂撮影法) 広島医学, 5 : 98, 1957.
- 12) 大越, 他 : 経皮性腎盂撮影法. 臨牀放射線, 2 : 268, 1957 ; 治療薬報. 551 : 22, 1957 ; 日泌尿会誌, 48 : 321, 1957.
- 13) 中村, 田尻 : 経腰の腎盂撮影法の経験. 日泌尿会誌, 48 : 571, 1957 ; とやま県医通報(附録) 6, 1957.
- 14) 山際義秀 : 経皮性腎盂撮影の経験. 弘前医学, 9 : 813, 1958.
- 15) 岡, 他 : 水腎の穿刺腎盂撮影法. 名市大医会誌, 8 : 217, 1958 ; 腫脹せる腎の穿刺 : 腎盂撮影法追試例, 日泌尿会誌, 49 : 384, 1958.
- 16) 小田, 他 : 経腰の腎盂尿管撮影に由る診断例, 泌尿紀要, 7 : 624, 1961.
- 17) Свиблер, А. Ю. и Снешко, Л. И. : О чрескожной антеградной пиелографии у детей. урология, 26 (6) : 12, 1961. (Svidler, A. Yu. & Sneshko, L. I. : Transcutaneous antegrade pyelography in children. Urology (Moscow), 26 (6) : 12, 1961.)
- 18) Böttger, P. : Über den klinischen Wert des Uroparagramms (Reabsorptionsurogramms). Ztschr. f. Urol., 57 : 206, 1964.
- 19) Theander, G. : Radiology, 68 : 295, 1957 ; Acta radiol., 45 : 283, 1956.
- 20) Herman, P. G. et al. : Roentgenanatomy of the ilio-pelvic-aortic lymphatic system. Radiology, 80 : 182, 1963.
- 21) Swick, M. : Excretion urography by means of intravenous and oral administration of Sodium ortho-iodo-hippurate ; some physical considerations. Surg., Gynec. & Obst., 56 : 62, 1933 ; J. A.M.A., 101 : 1853, 1933.
- 22) Henning, O. : Intrasternale Injektion und Transfusion als Ersatz für die Intravenösen Methoden. Dtsch. med. Wschr., 27 : 737, 1940.
- 23) 岩下健三 : 排泄腎盂輸尿管線撮影法における二三の新しい試み. 日本臨牀, 4 : 357,

- 1946 ; 小児における泌尿器科的検索 (4) 胸骨注射腎盂尿管レ線撮影法. 日泌尿会誌, 38 : 4, 1947 ; 上部尿路におけるレ線学的観察法の進歩. 日本医師会雑誌, 22 : 113, 1948.
- 24) 稲田, 他 : 70% Urokolon に由る経骨髄性腎盂撮影法. 治療, 39 : 401, 1957.
- 25) 栗原克康 : 腎盂撮影法の研究. 日泌尿会誌, 55 : 1, 1964.
- 26) Butzengeizer, V. : Skiodan by subcutaneous infusion. Roentgen Praxies, 3 : 881, 1931.
- 27) Hillebrand, H. : Ausscheidungspyelographie durch Sub-Kutaneninfusion beim Kind. Zentralbl. f. Chir., 59 : 1048, 1934.
- 28) Beer, E. Theodore, F. H. : Excretory urography after subcutaneous injection of neoskiodan. J.A.M.A., 103 : 121, 1934.
- 29) Singer, F. L. & Ruzziero, A. : Comparative study of intravenous and subcutaneous urography (with skiodan). Med. Times, 64 : 275, 1936.
- 30) Travis, R. C. : Subcutaneous pyelography in children. J. Ind. Med. Assoc., 30 : 3023, 1936.
- 31) Nesbit, R. M. & Douglas, D. B. : The subcutaneous administration of diodrast for pyelograms in infants. J. Urol. 42 : 709, 1939.
- 32) 岩下, 西谷 : 小児における泌尿器科的検索 (6) 皮下及び筋肉内注射腎盂レ線撮影法. 日泌尿会誌, 37 : 24, 1946 ; 同 (7) 再び皮下及び筋肉内注射腎盂レ線撮影. 日泌尿会誌, 38 : 67, 1947.
- 33) 牧野堅 : Hyaluronidase. 西海医報, 13 : 7, 1949.
- 34) 市川, 齊藤 : Hyaluronidase の研究 (2) 日泌尿会誌, 42 : 177, 1951 ; 同 (1) 総説. 日泌尿会誌, 42 : 318, 1951.
- 35) 佐々木, 他 : 輸液における Hyaluronidase の応用. 小児科臨牀, 4 : 1, 1951.
- 36) 市場誠 : Ringer-Hartmann 液輸液に Hyaluronidase の応用. 児科診療, 15 : 106, 1952.
- 37) 芳野八重子 : Hyaluronidase の臨牀的実験. 臨牀婦人科産科, 6 : 377, 1952.
- 38) 小林, 富田 : 血液筋注における Hyaluronidase の応用. 臨牀内科小児科, 7 : 64, 1952.
- 39) 榊原, 太田 : 局所浸潤麻痺伝達麻痺及び皮下大量液体注入に Hyaluronidase の応用. 日本臨牀外科医会雑誌, 12 : 19, 1951.
- 40) 荒川正 : 局麻への Hyaluronidase の応用. 熊本医学雑誌, 25 : 324, 1951.
- 41) 大谷善彦 : Hyaluronidase 添加局所麻酔に依る無痛分娩. 熊本医学会雑誌, 25 : 324, 1951.
- 42) 浅野嘉雄 : 所謂無痛分娩法としての Hyaluronidase 添加陰部局所麻酔の効果. 東京医事新誌, 69 : 395, 1952.
- 43) 高島達夫 : Hyaluronidase による授精強化. 慶応医学, 28 : 390, 1951.
- 44) 田中利則 : 陰囊血腫に対する Spiase の治験. 臨牀皮泌, 10 : 399, 1956 ; 陰囊水腫に対する Sprase の治験. 皮と泌, 17 : 401, 1955.
- 45) 西, 井上 : Hyaluronidase に依る陰囊水腫の治療並びに一過性陰囊腫脹. 小児科診療, 17 : 534, 1954.
- 46) 高清水三郎 : 尿路結石に対する Hyaluronidase の応用. 秋田県医師会雑誌, 6 : 59, 1954.
- 47) 小林, 他 : Hyaluronidase 使用による腎疾患の治療例. 日本内科学会雑誌, 44 : 74, 1955.
- 48) 石神, 片村 : 血性乳糜尿症に対する Hyaluronidase の腎盂注入療法に由る治験, 泌尿紀要, 2 : 236, 1956.
- 49) Olsson, O. & Löfgren, O. : Hyaluronidase as a factor hastening the spread and absorption of water-soluble radiopaque substances deposited intracutaneously, subcutaneously or intramuscularly. Acta. radiol., 31 : 250, 1949.
- 50) Simon, S. W. & Narius, L. : Am. J. Roentgenol., 61 : 91, 1949.
- 51) Byrne, J. E. & Melick, W. F. : Urol. Cut. Rev., 55 : 193, 1951.
- 52) Hinman, F. : Arch. Surg., 63 : 585, 1951.
- 53) Brockhaus : Förschr. Röntgenstr., 77 : 602, 1952.
- 54) Calabi & Gorins : Chirurgia, 4 : 5, 1950.
- 55) Hodge, K. E. : Brit. J. Roentgenol., 25 : 4, 1952.



- 56) Weinberg, C. R. & Baruch, E. A. : A new urographic medium (Renovist) for clinical use. *J. Urol.*, **87** : 1015, 1962.
- 57) 飯田 : 排泄性腎レ線撮影法に於ける Hyaluronidase の応用. *日泌尿会誌*, **43** : 194, 1952.
- 58) 齊藤豊一 : Hyaluronidase の泌尿器科的応用. *通信医学*, **5** : 611, 1953.
- 59) 中村, 平野 : 経静脈性腎盂撮影法の研究, P. S. P. 排泄試験. *広島医学*, **4** : 101, 1951.
- 60) Pappenheimer, J. R. et al. : Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am. J. Physiol.*, **167** : 13, 1951.
- 61) Sodeman, W. A. : *Pathologic Physiology*. p. 73. W. B. Saunders Co., Philadelphia, London. 1956.
- 62) Chambers, R. & Zweifach, B. W. : Topography and function of the mesenteric capillary circulation. *Am. J. Anat.*, **75** : 173, 1944 ; Intercellular cement and capillary permeability. *Physiol. Rev.*, **27** : 436, 1947.
- 63) McGavack, T. H. & Schwimmer, D. Problems in the treatment of cardiac failure in myxedema. *J. Clin. Endocrinol.*, **4** : 427, 1944.
- 64) Lange, K. Capillary permeability in myxedema. *Am. J. Med. Sc.*, **208** : 5, 1944.
- 65) McGavack, T. H. et al. : Management of the myxedematous patient with symptoms of cardiovascular disease. *Am. Heart J.* **29** : 421, 1945.
- 66) Lange, K. & Kremer, S. E. : The dermofluorometer; an instrument for objective measurement of the fluorescence of the skin and organs and the objective determination of circulation time and capillary permeability. *J. Lab. & Clin. Med.*, **28** : 1746. 1943.
- 67) Grauer, O. H. et al. : The effect of negative pressure breathing on urine flow. *J. Clin. Investigation*, **33** : 287, 1954.
- 68) Verney, E. B. : Absorption and excretion of water : Antidiuretic hormone. *Lancet*, **2** : 739, 781, 1946 ; The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc., London, s. B.*, **1** : 25, 1947.
- 69) 須藤, 野村 : 毛細血管透過性に関する研究 (第3報). *日本循環器学誌*, **17** : 294, 1953.
- 70) 大久保, 他 : 血管透過性に影響する諸酵素の出血性素質に対する意義 (予報), *日本循環器学誌*, **17** : 296, 1953.
- 71) 川上甫 : Rutin の Hyaluronidase 拮抗作用に就ての実験的研究(2) 静脈内に注射した物質の血管中よりの消失速度に就ての実験. *日本医科大学雑誌*, **21** : 998, 1954.
- 72) 森島庫太 : 薬理学, 南江堂, 東京, 1954. (改訂第30版)
- 73) Heaton, Keith : 72) から引用.
- 74) 保田考治 : Bowman 囊透過性 : 二三薬物の水及び色素透過量に及ぼす影響. *日本生理学雑誌*, **18** : 992, 1956.
- 75) Cacchi, R. et Ricci, V. : Sur une rare maladie kystique multiple des pyramides rénales le "rein en éponge", *J. urol.*, **55** : 497, 1949.
- 76) 酒徳, 三浦 : 海綿腎の一例. *泌尿紀要*, **2** : 359, 1956.
- 77) Vermooten, V. : Congenital cystic dilatation of the renal collecting tubules : a new disease entity. *Yale J. Biol. & Med.*, **23** : 450, 1951.
- 78) 久世益治 : 泌尿器科領域に於ける総腎及び分担腎クリアランスの臨床的研究 : 第Ⅱ篇自律神経系と腎機能. *泌尿紀要*, **9** : 377, 1963.
- 79) 山崎巖 : 尿石症と自律神経機能. 第Ⅰ篇尿石患者の薬理学的及び機械的検査について. *泌尿紀要*, **5** : 385, 1959.

(1964年10月15日受付)

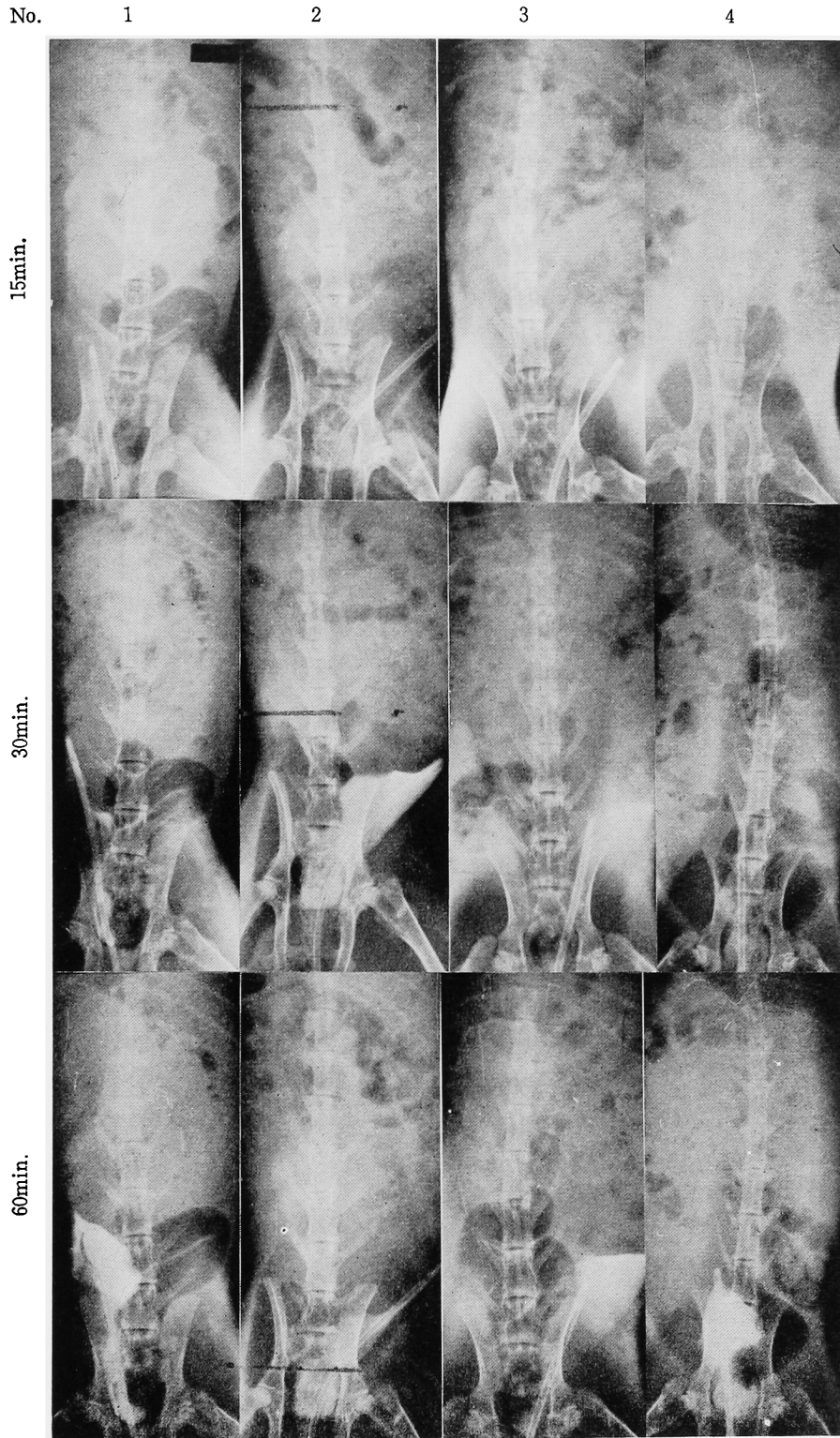


Fig. 1, a. Subcutaneous Urography: Control.

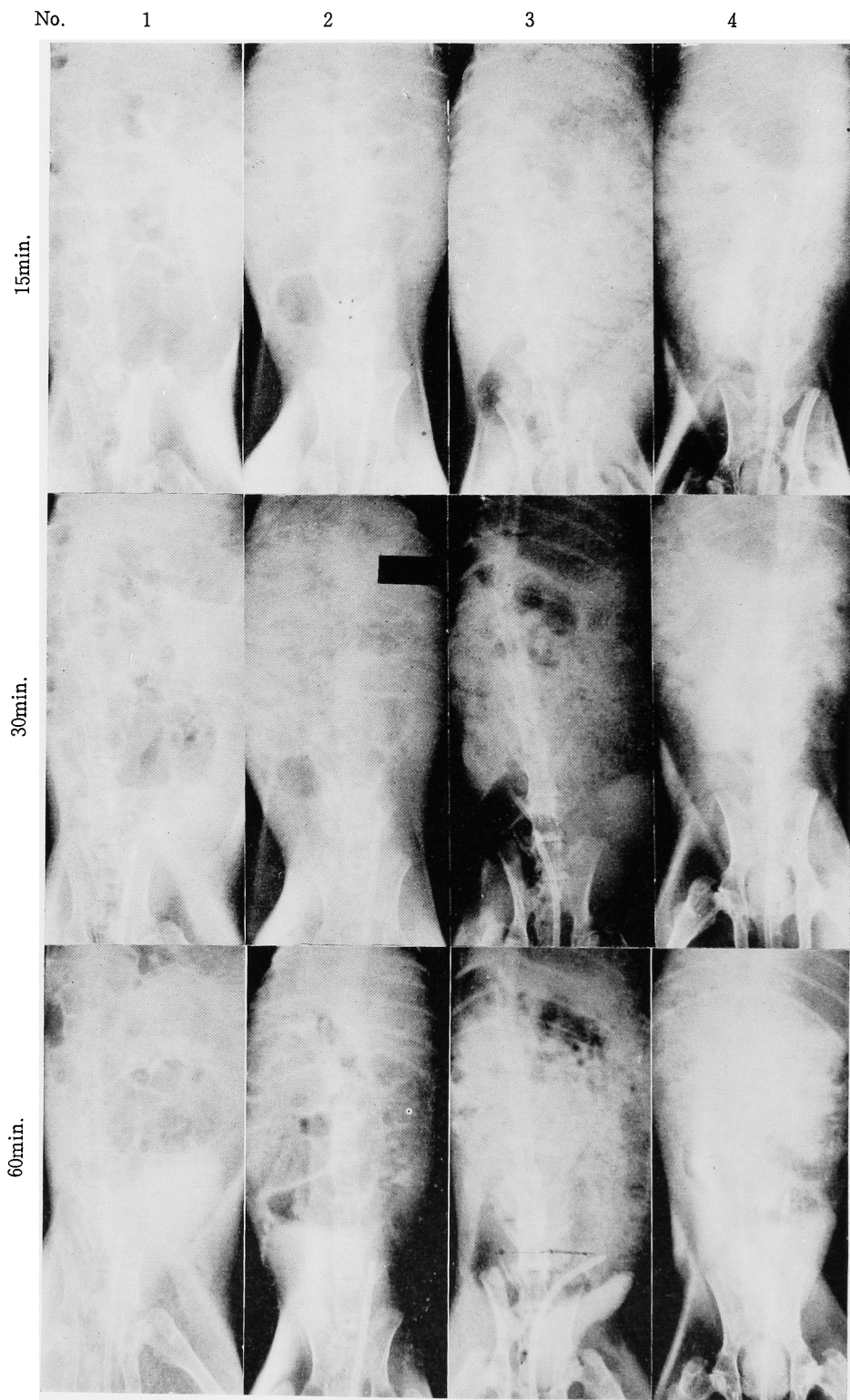


Fig. 1, ba. Subcutaneous Urography : Neophyllin.

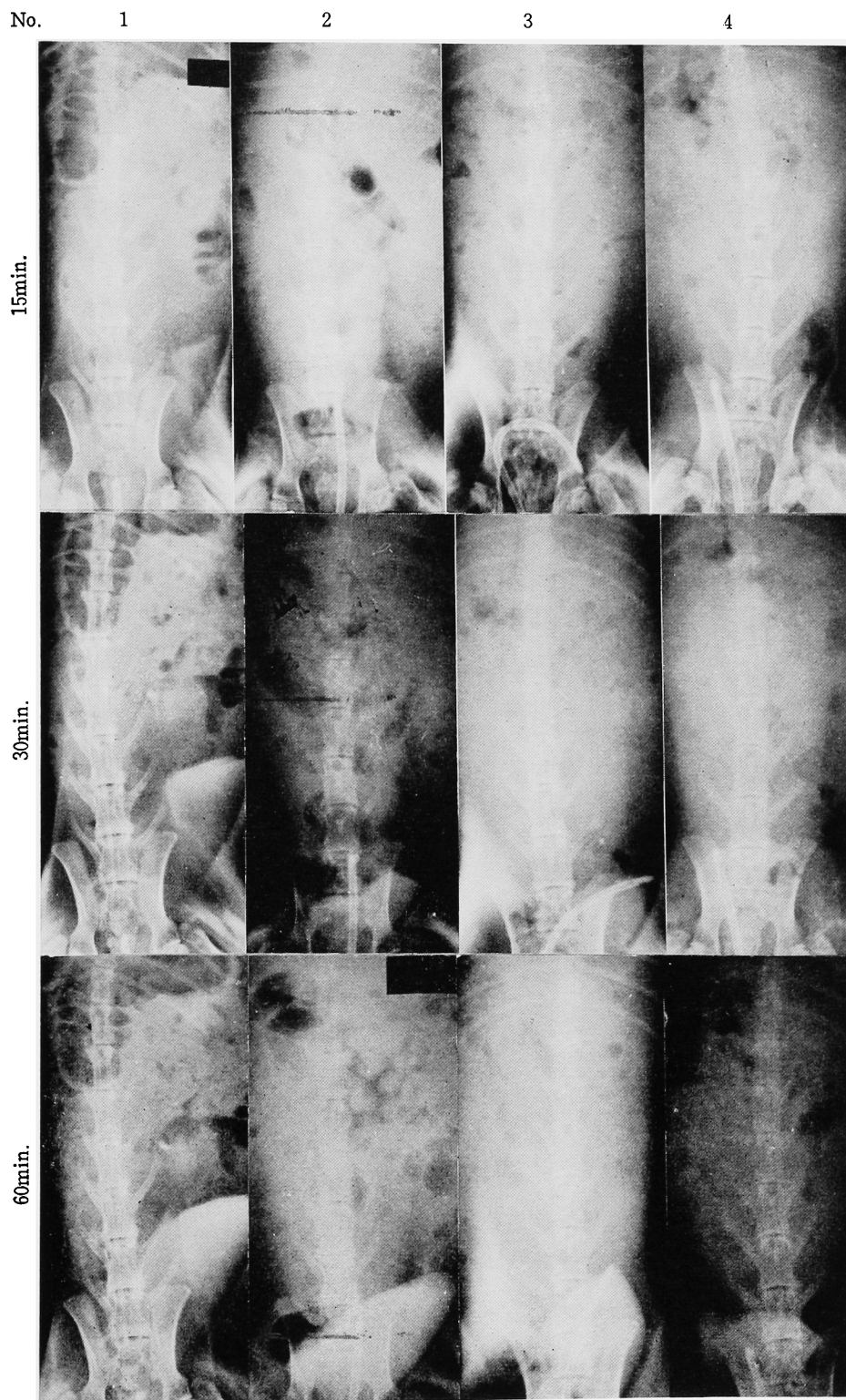


Fig. 1, bb. Atropine+Neophyllin.



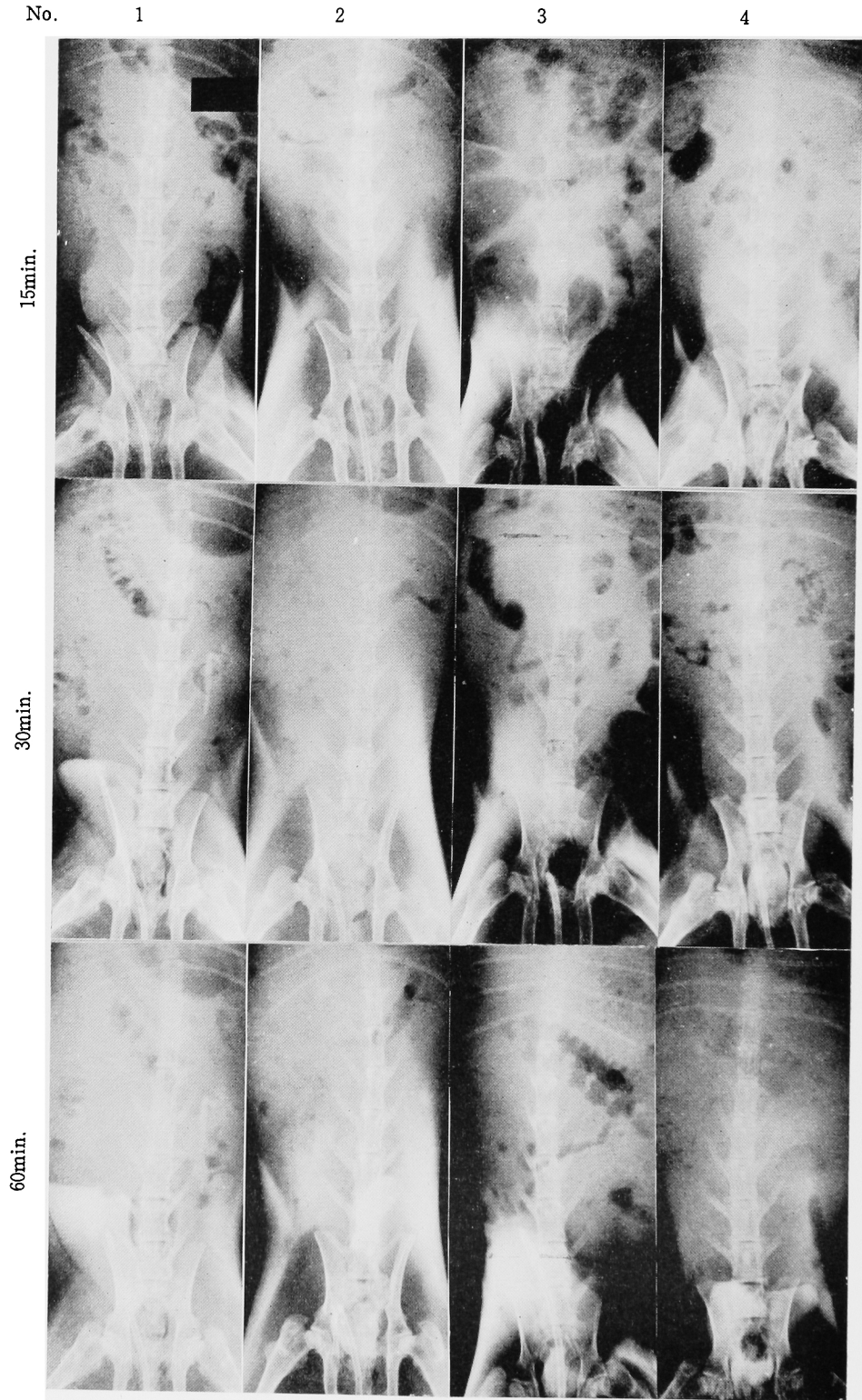


Fig. 1, bc. Pilocarpine + Neophyllin.

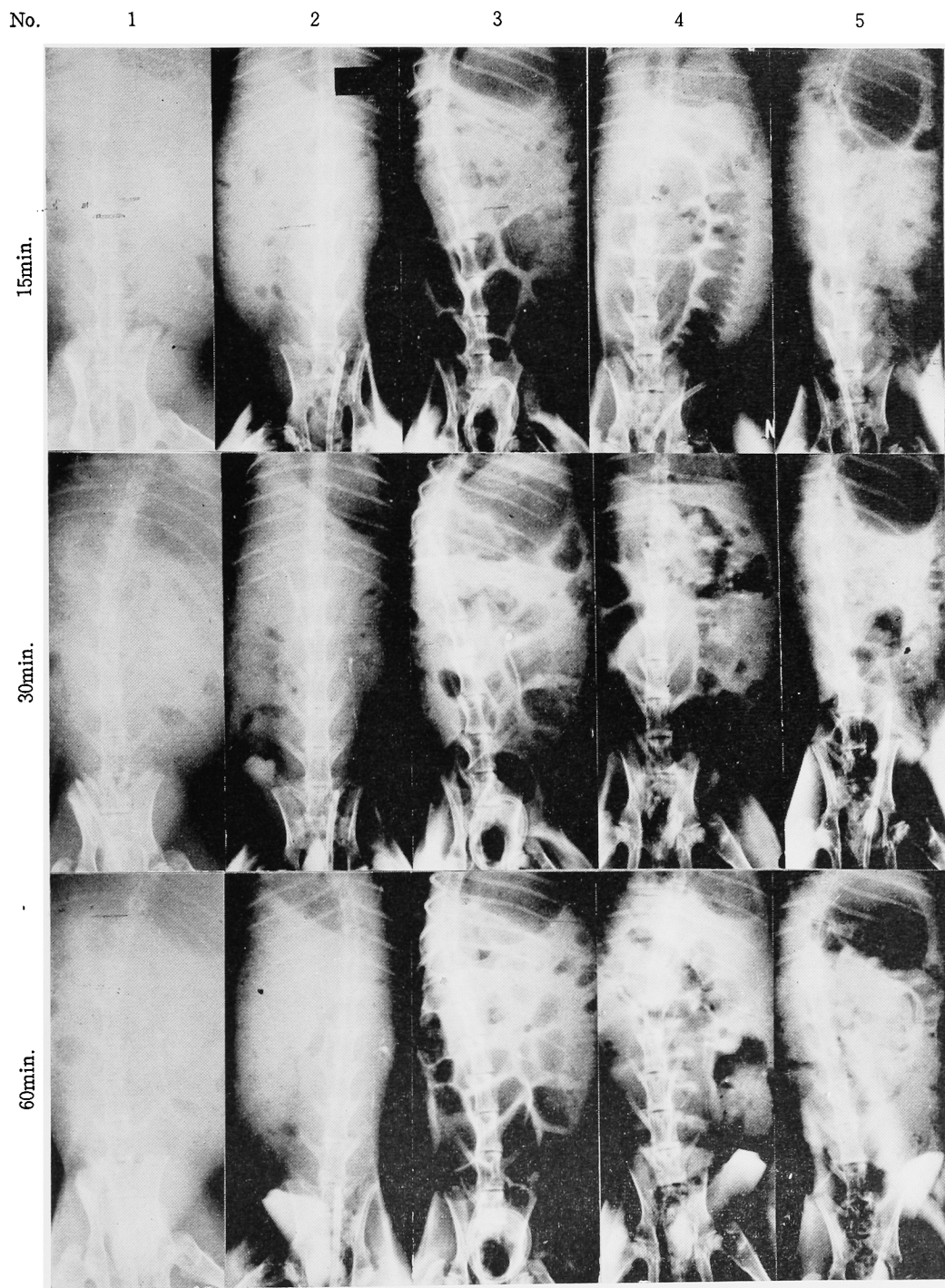


Fig. 1, bd. Mecholyl+Neophyllin.

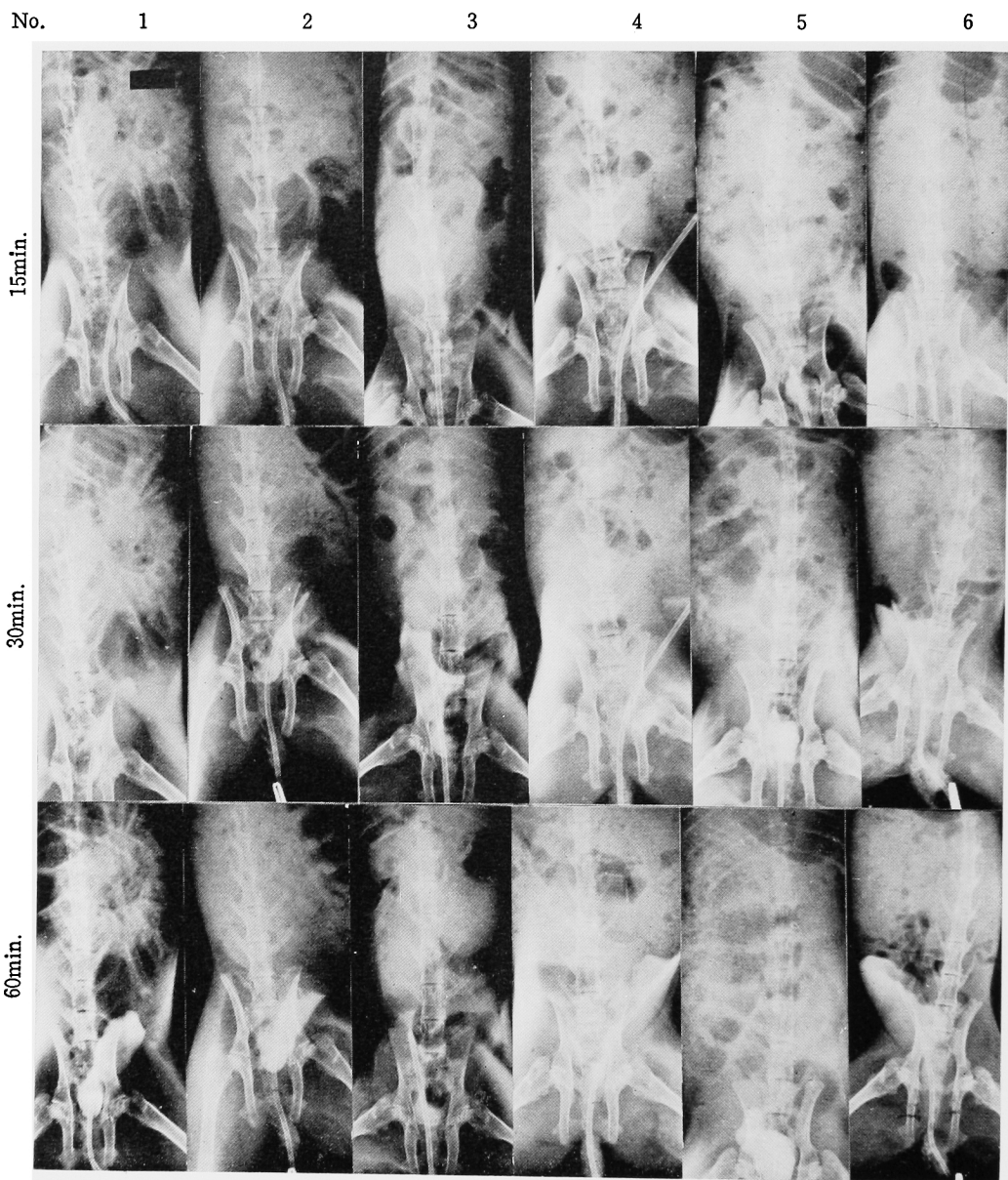


Fig. 1, ca. Subcutaneous Urography : Atropine.

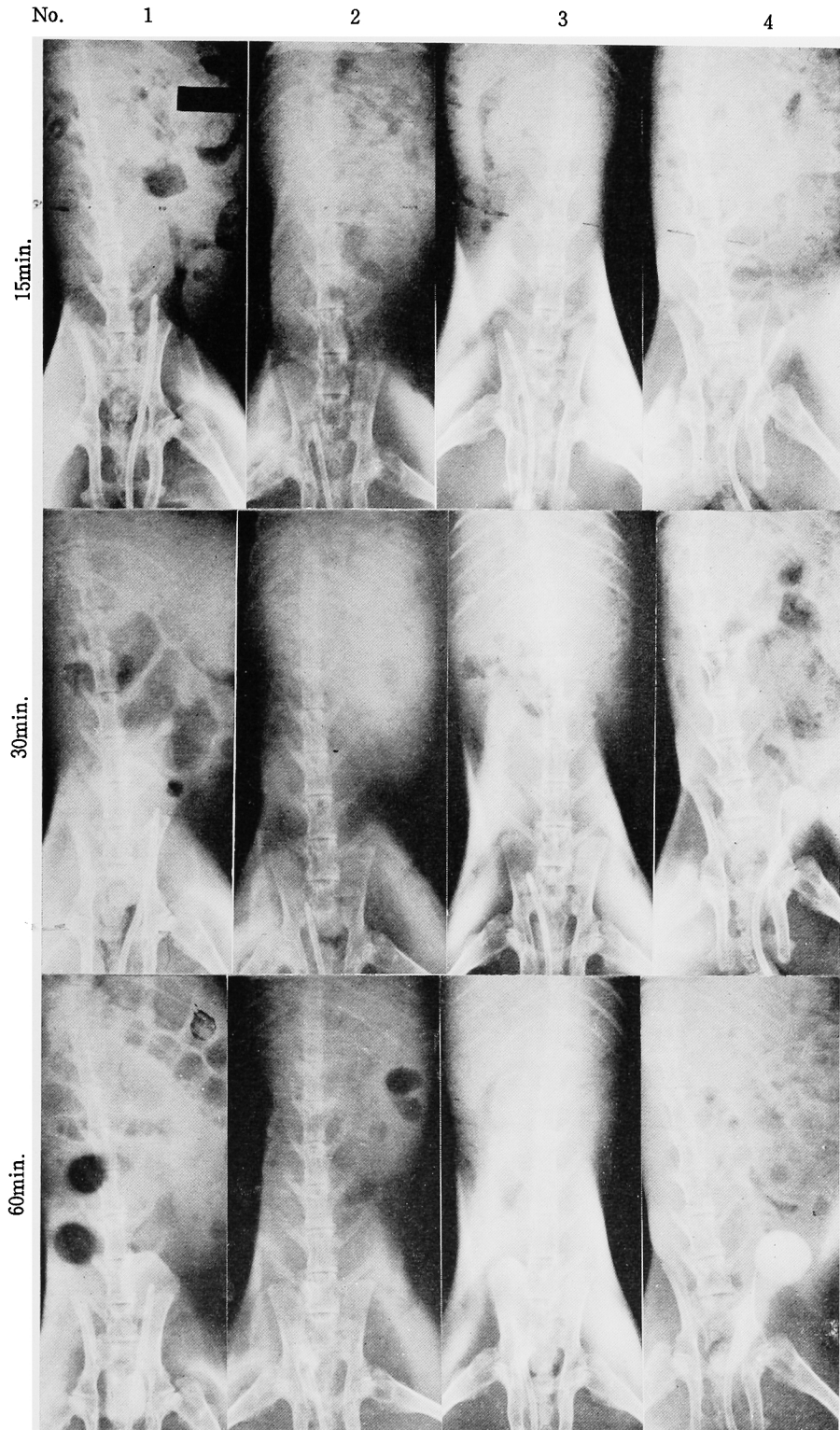


Fig. 1, cb. Subcutaneous Urography: Pilocarpine.



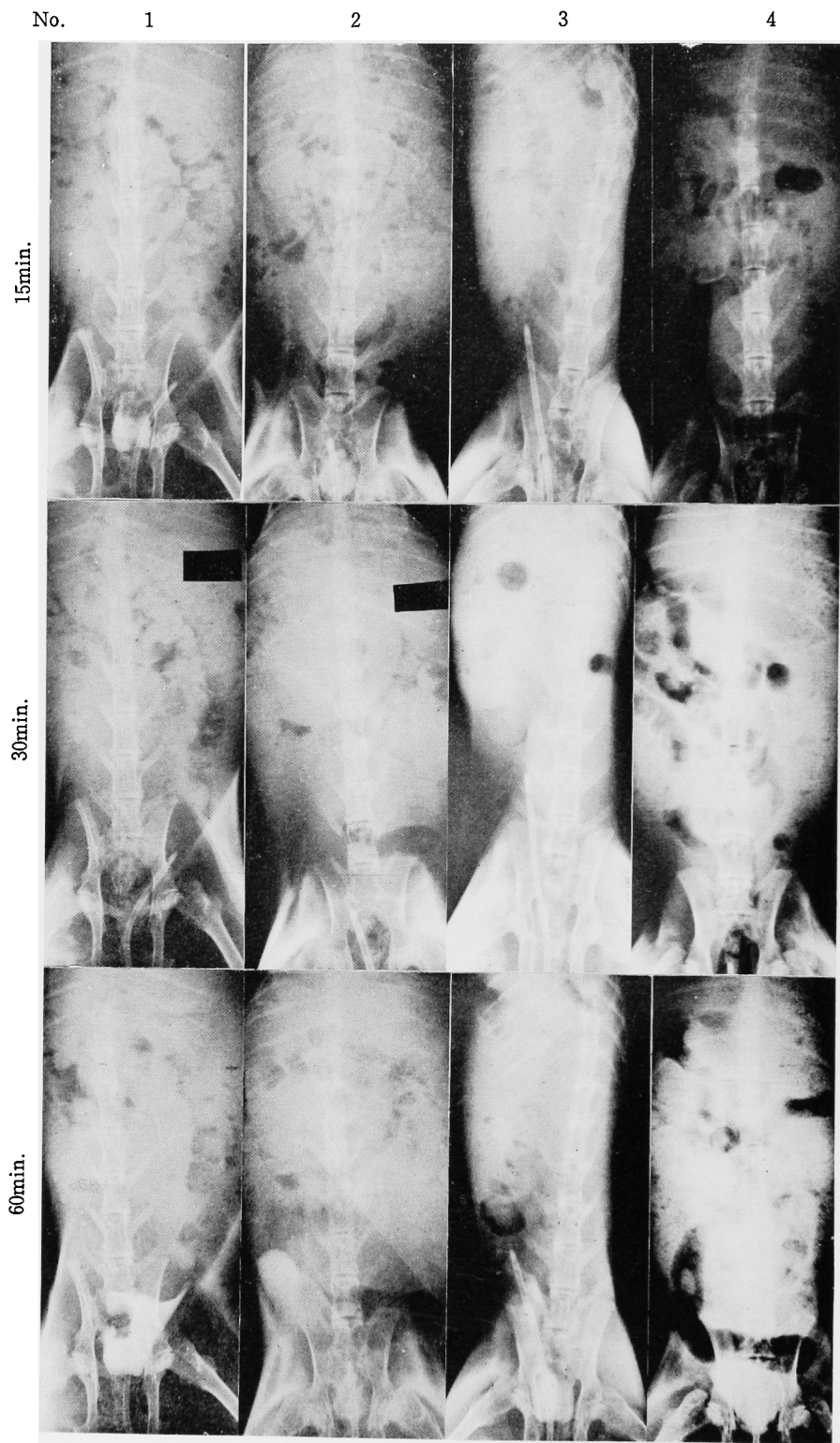


Fig. 1, cc. Subcutaneous Urography: Mecholyl.

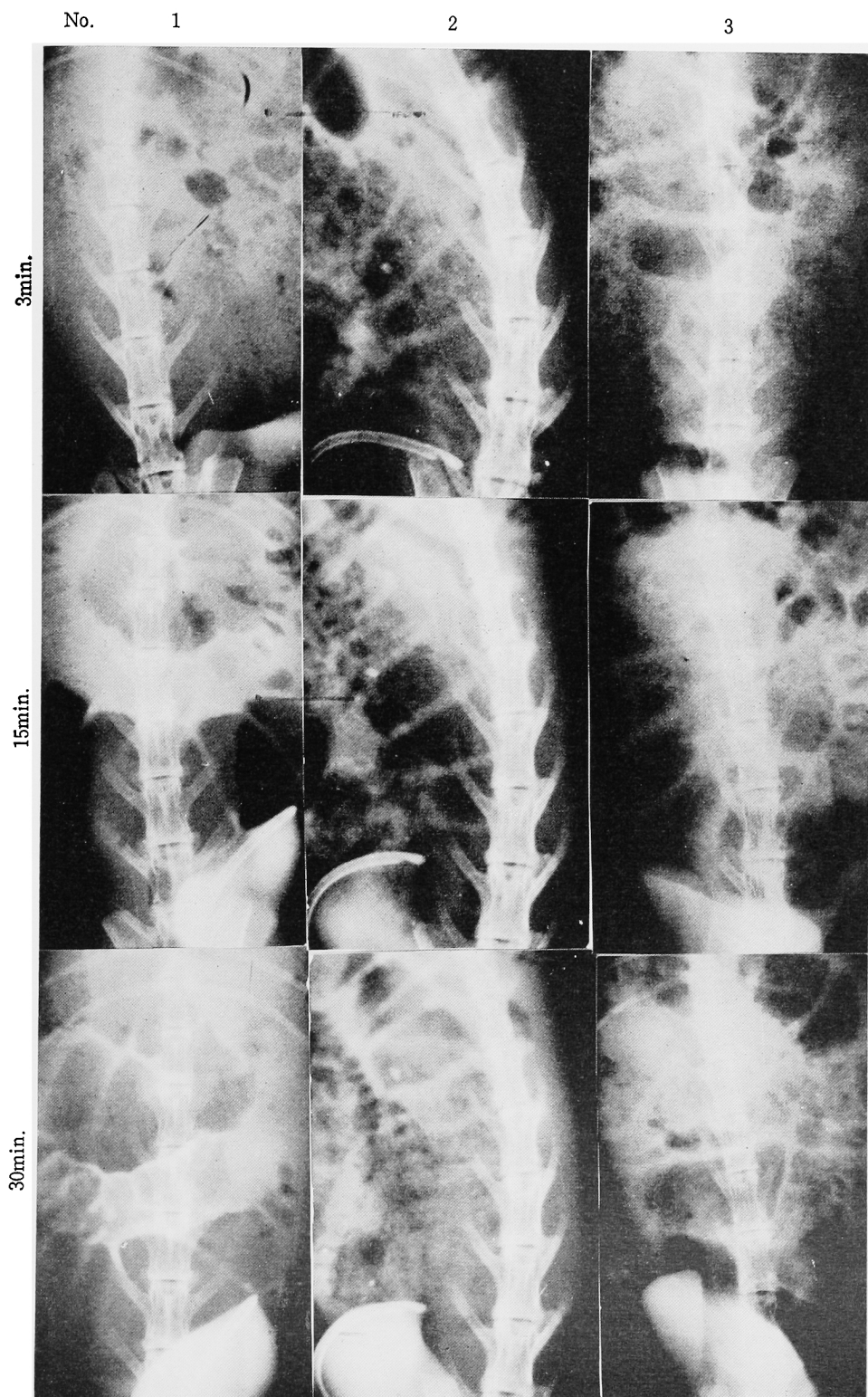
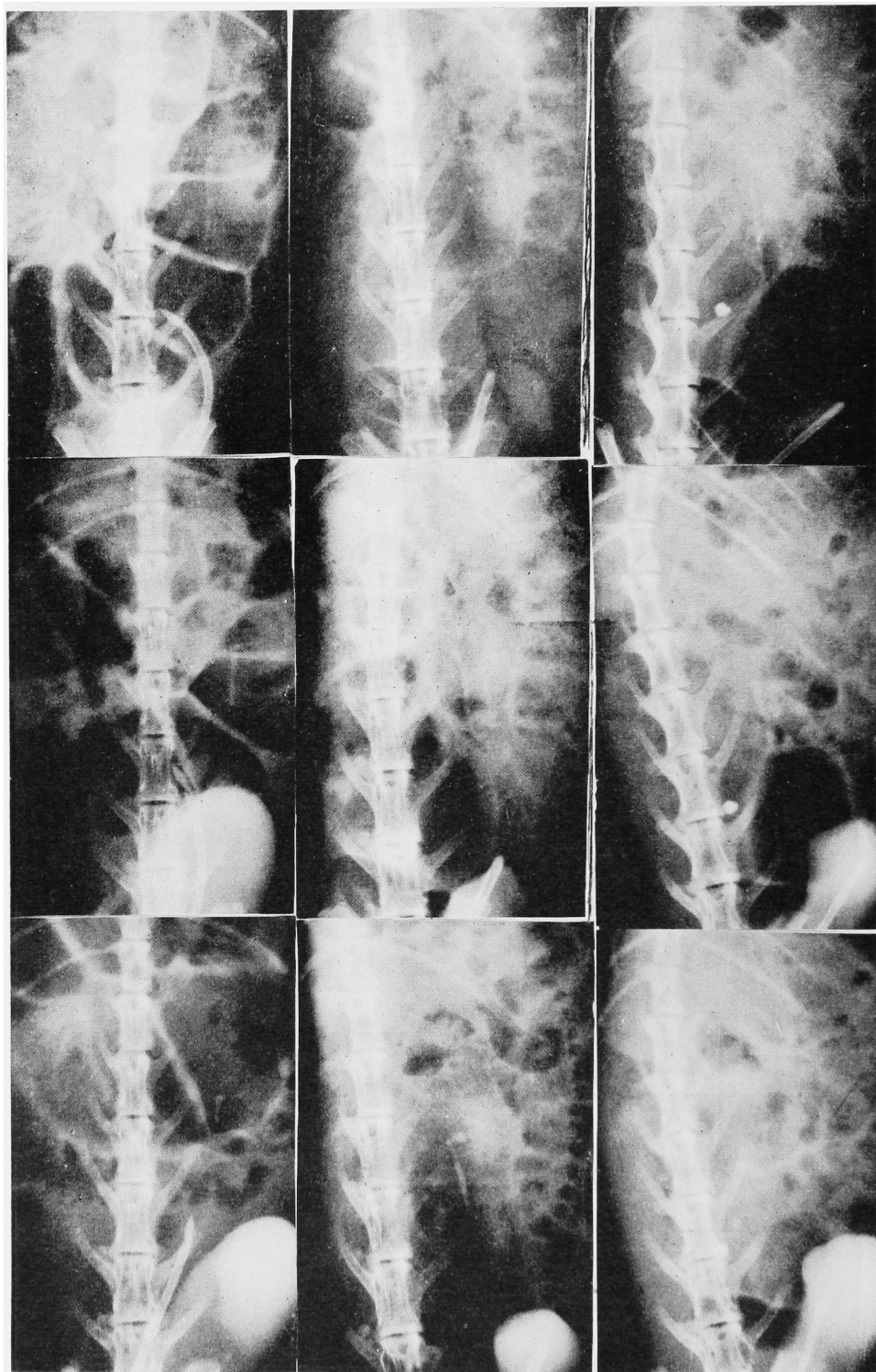


Fig. 7, a. Intravenous Urograms: Pilocarpine+T. F.

4

5

6

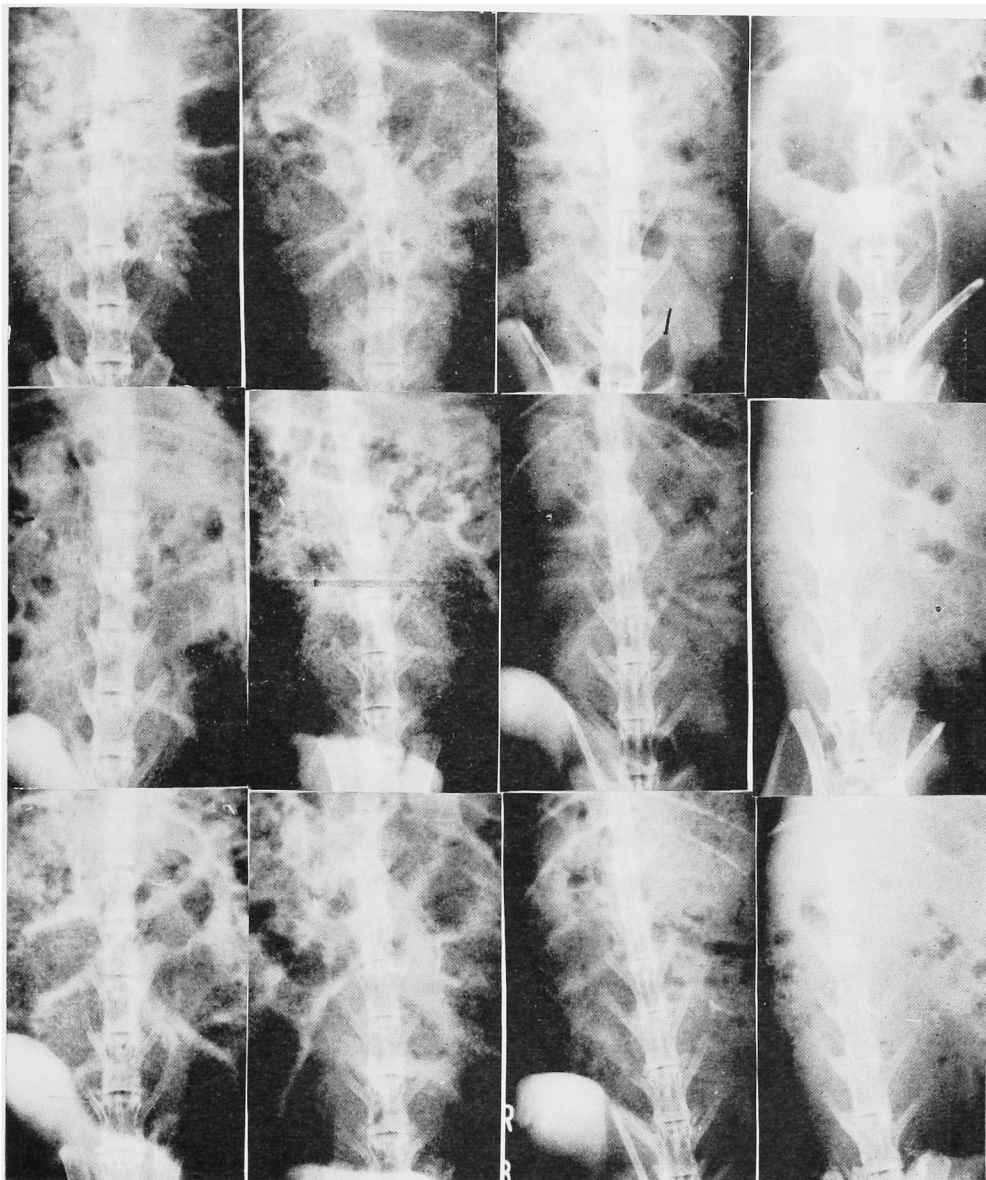


7

8

9

10





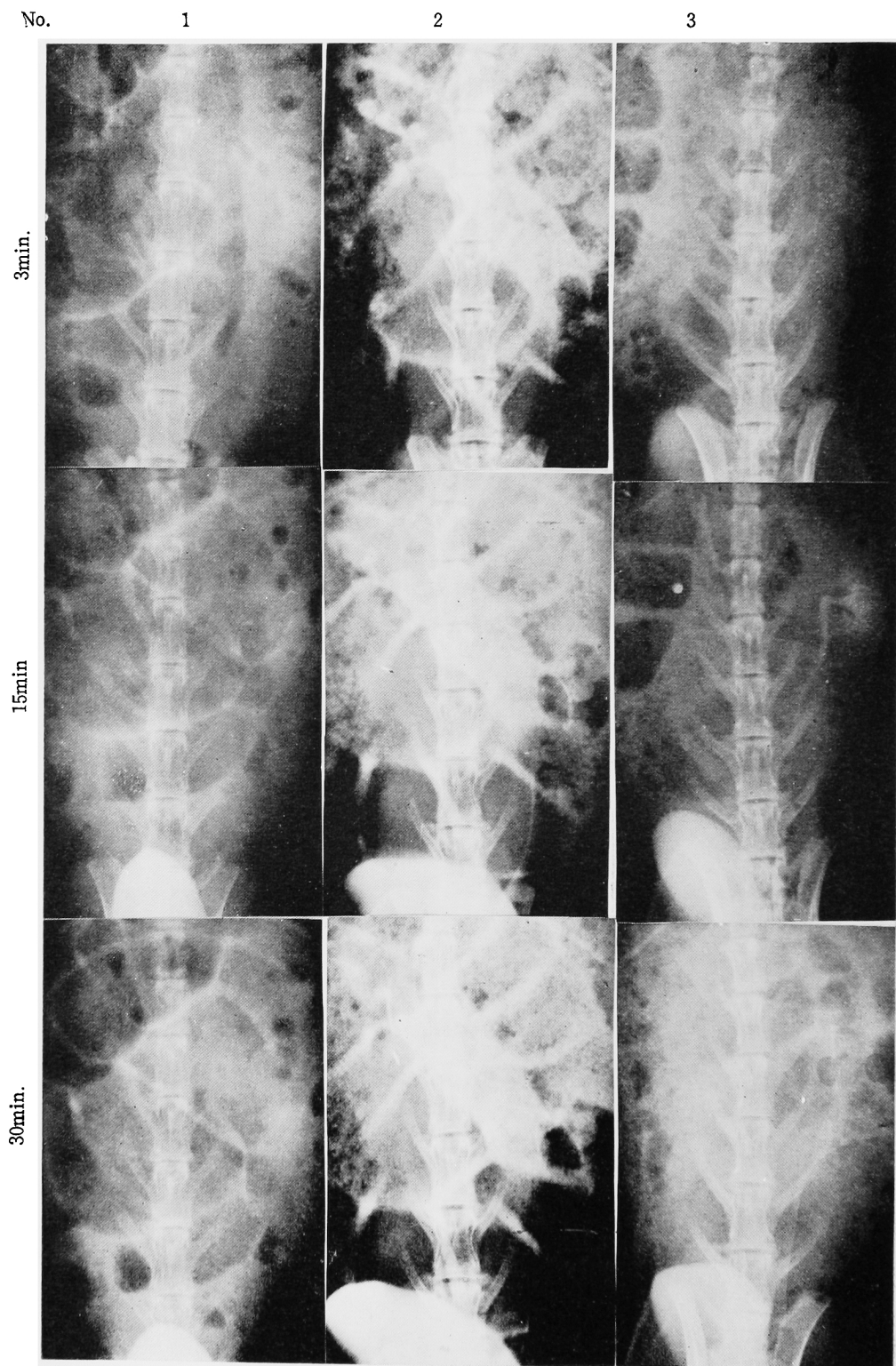
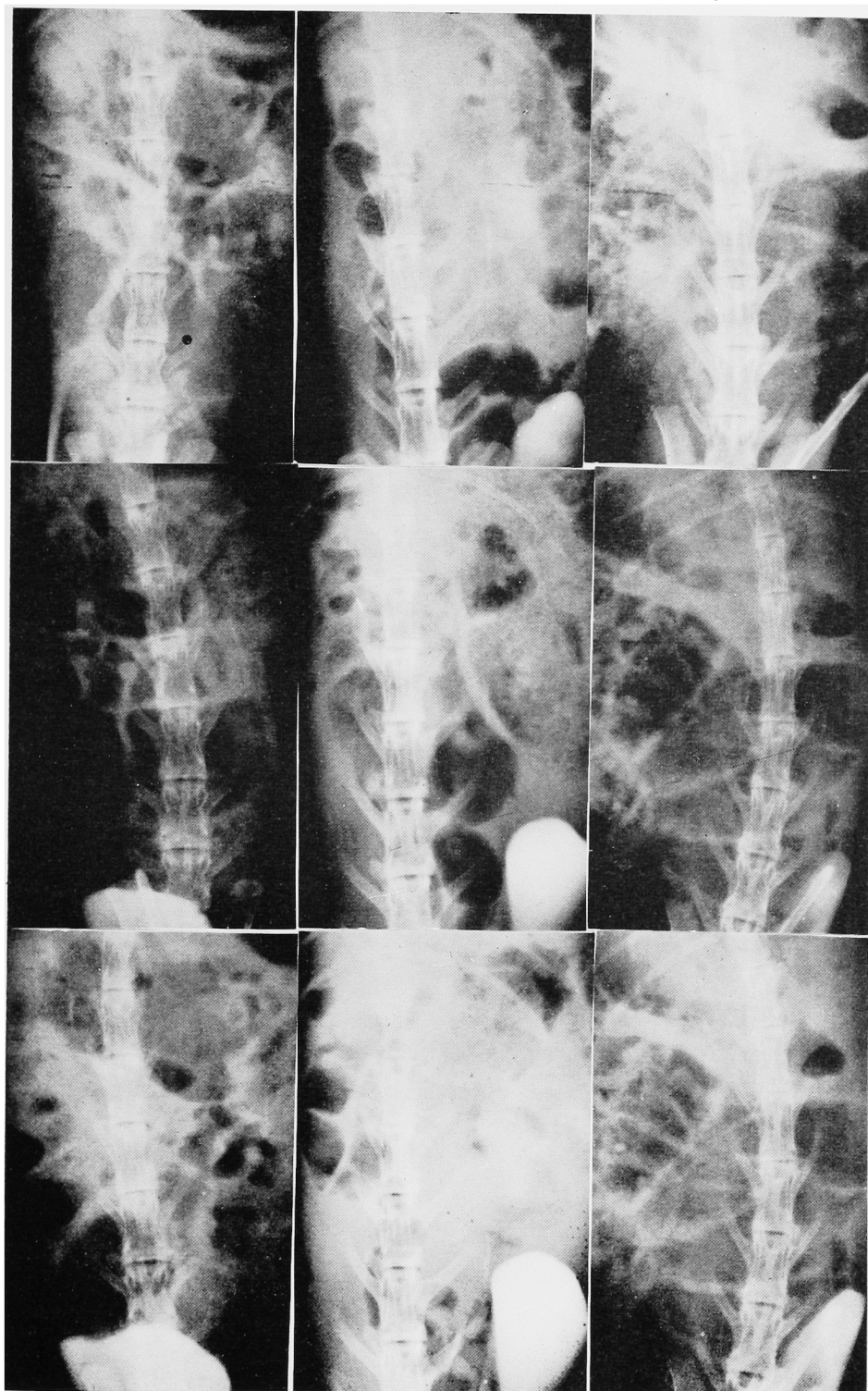


Fig. 7, b. Intravenous Urograms: Mecholyl+T. F.

4

5

6

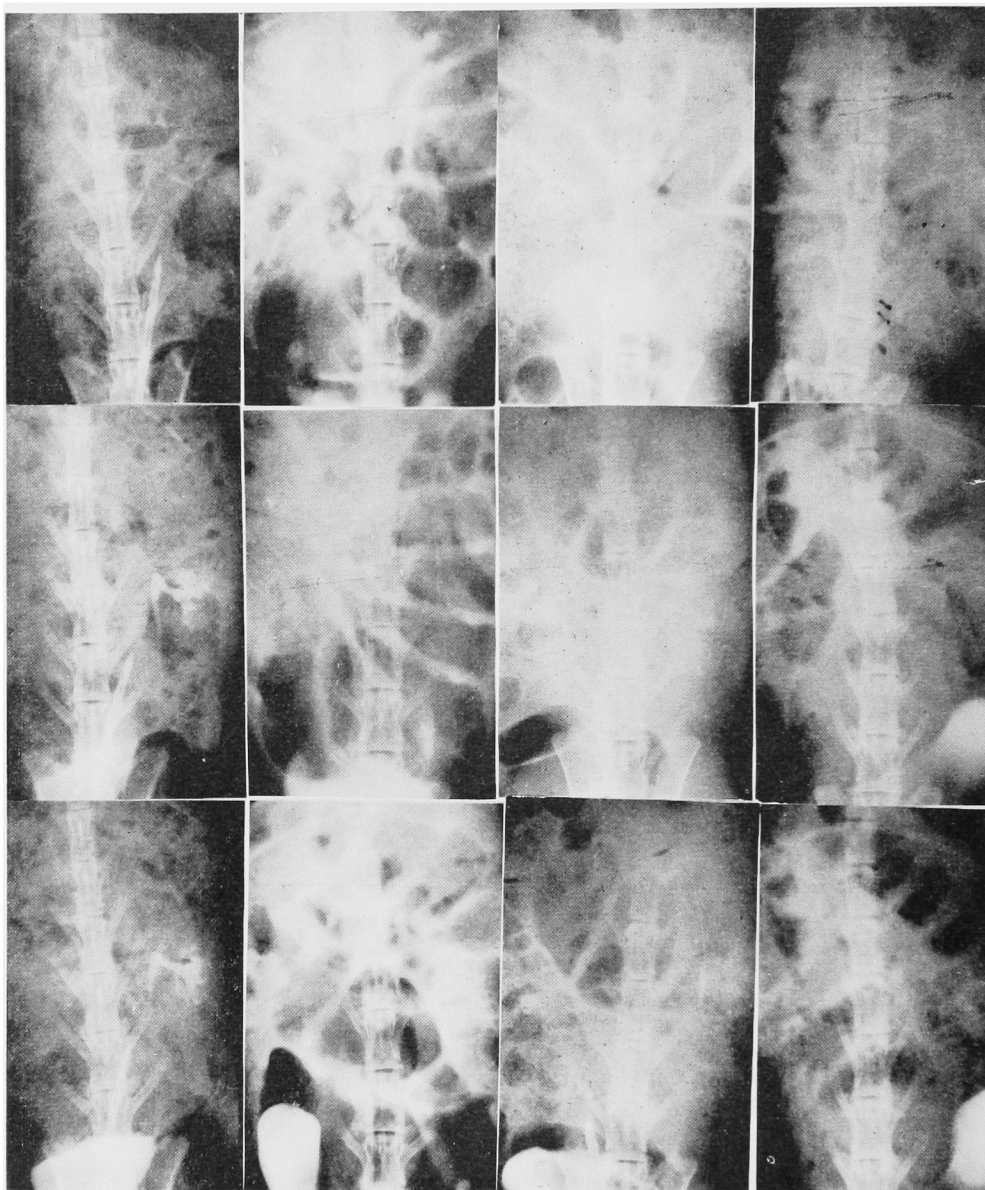


7

8

9

10



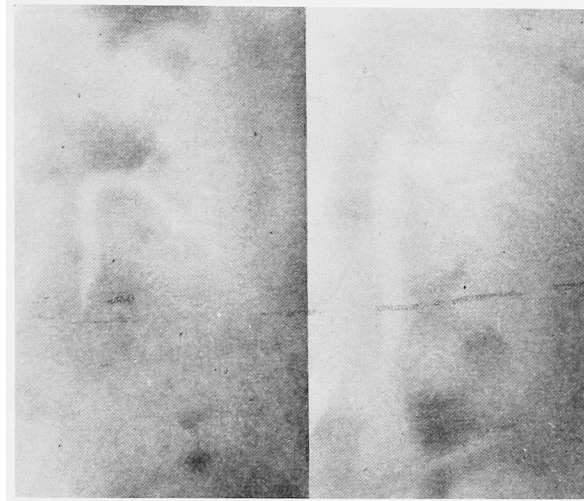


Fig. 8. A Typical Urogram in Mecholyl-Group. Fig. 9. A Typical Urogram in T. F.-Group.

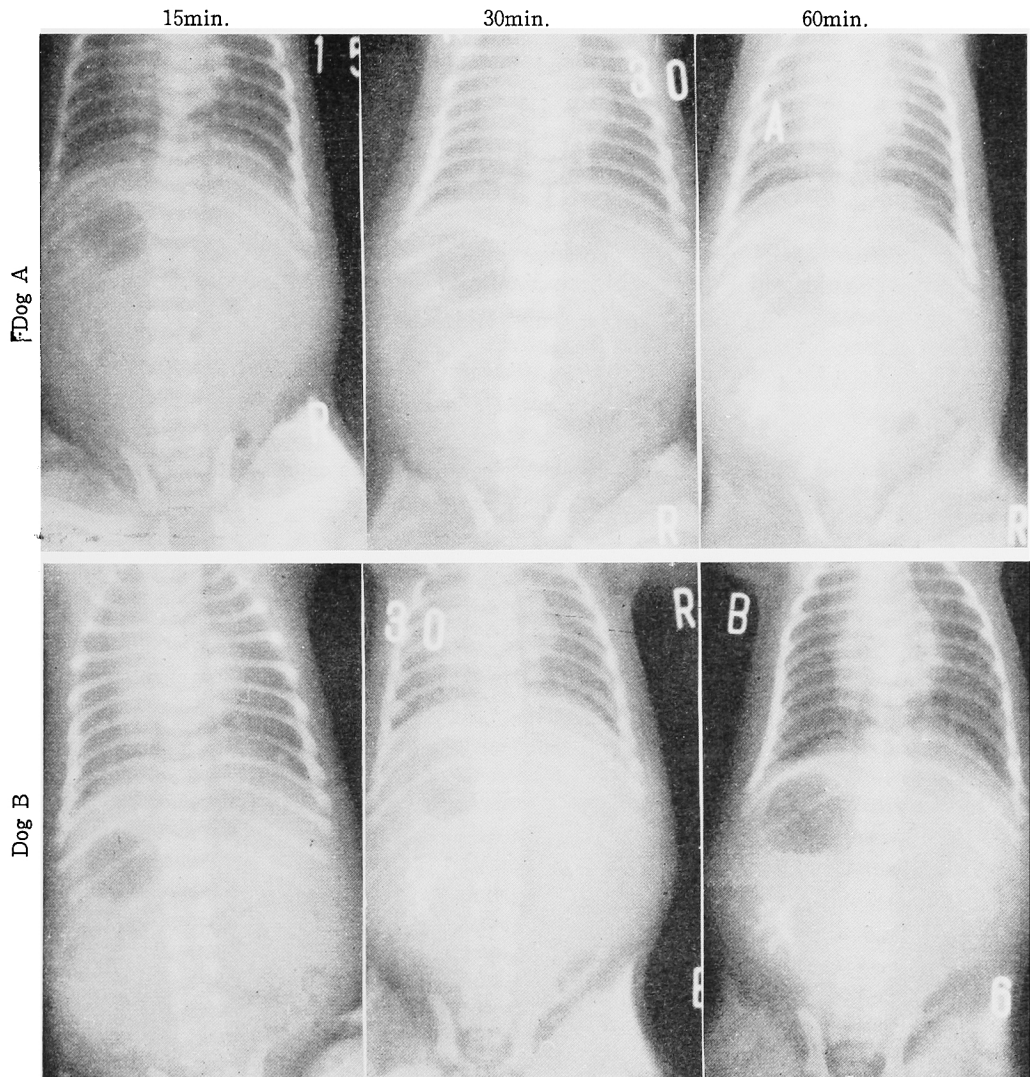


Fig. 10. Subcutaneous Urograms of Dogs. (Atropine is used.)